

FACULTÉ de MÉDECINE de PARIS

Année 1969

460

*

THÈSE
pour le
DOCTORAT en MÉDECINE

Diplôme d'État

par

MAHY Christian

Né le 4 Février 1939 à Villerupt (Meurthe-et-Moselle)

*

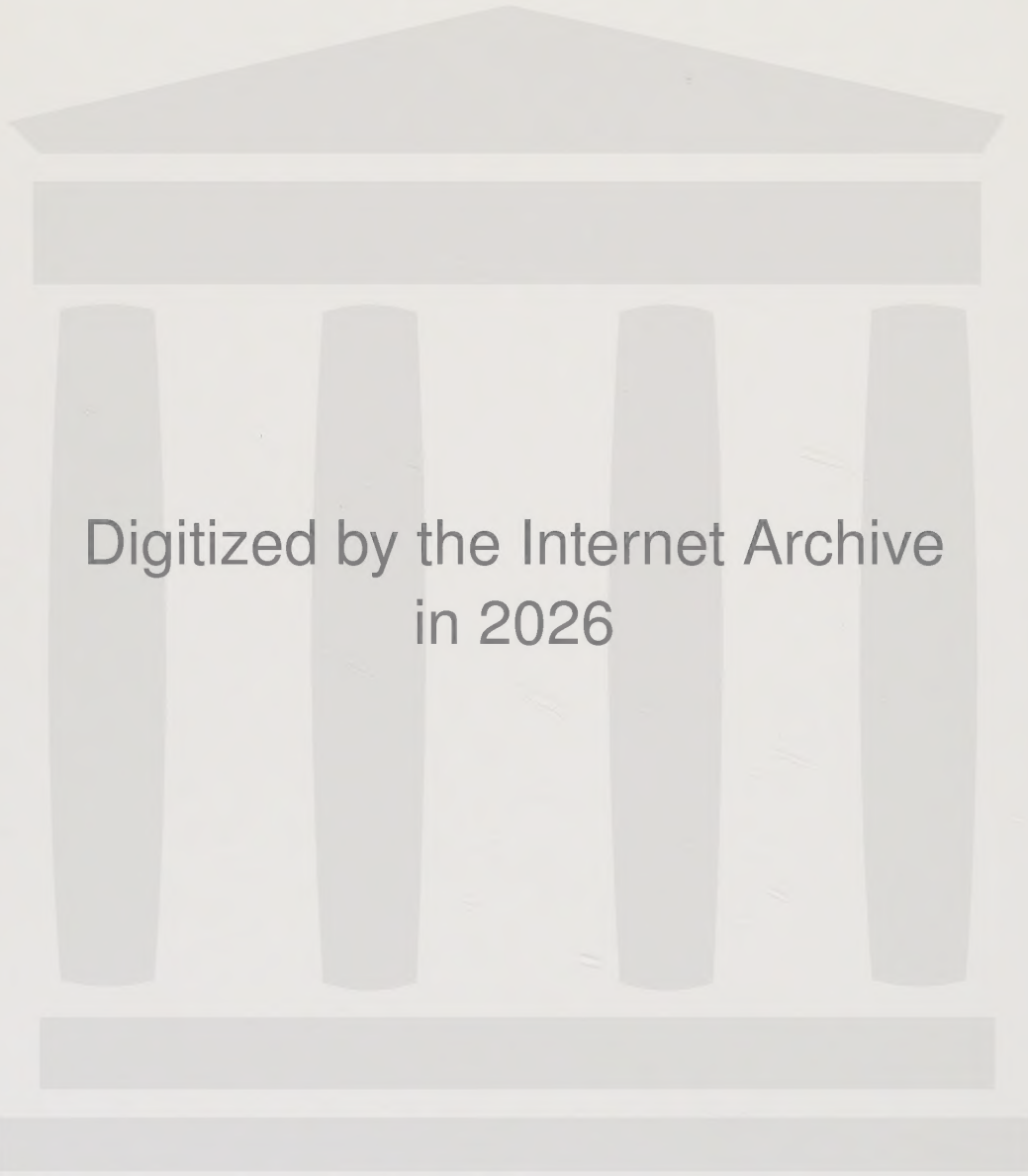
Présentée et soutenue publiquement le

*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
ET AUX ESSAIS THÉRAPEUTIQUES
D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT
ANTIARYTHMIQUE

*

Président : M. E. HOUSSET, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551519_0025

FACULTE de MEDECINE de PARIS

Année 1969

.....

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MAHY Christian

Né le 14 Février 1939 à Villerupt (Meurthe et Moselle)

....

Présentée et soutenue publiquement le

....



CONTRIBUTION A L' ETUDE CLINIQUE
ET AUX ESSAIS THERAPEUTIQUES D' UN
NOUVEAU MEDICAMENT ANTIARYTHMIQUE

....

Président : M. Edouard HOUSSET, Professeur.

TABLEAU DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1884

TREIZIÈME

Année 18

TABLEAU DE MÉDECINE

(Division de la)

Année

MARY CHAPMAN

DE LA MÉDECINE DE PARIS (Division de la)

TABLEAU DE MÉDECINE DE PARIS



CONTINUATION D'UN TABLEAU
DE LA MÉDECINE DE PARIS
TABLEAU DE MÉDECINE DE PARIS

TABLEAU DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.) Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Melle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR

Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR

Jean GOSSET

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM.

Anatomie

DELMAS (A.)

-

HUARD (P.)

à titre personnel

CABROL (Ch.)

- -

OLIVIER (G.)

Anatomie et Cytologie pathologiques

DELARUE (J.)

à titre personnel

NEZELOF (Ch.)

- -

ORCEL (L.)

Biochimie médicale

JAYLE (M.-F.)

- -

DESGREZ (P.)

- -

POLONOVSKI (J.)

Chimie Pathologique

SCHAPIRA (G.)

à titre personnel

CARTIER (P.)

- -

DREYFUS (J. Cl.)

./.

MM.

Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
- -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- -	GOUGEROT (L.)
- -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

./.

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

MM.

1/ MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
- -	BOUR (H.)
- -	BROCARD (H.)
- -	CAROLI (J.)
- -	FACQUET (J.)
- -	LAMBLING (A.)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M.)
- -	PERRAULT (M.)
- -	SIGUIER (F.)
- -	WORMS (R.)
- -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)

./.

MM.

Thérapeutique	LAMOTTE (M.)	
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)	
Chaires de Cliniques :		
Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)	
- - (Broussais)	SOULIE (P.)	
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) à titre personnel	MOLLARET (P.) BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) à titre personnel (neuro-psychiatrie) .	DELAY (J.) PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussin)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R.)	
- - -	BOUSSER (J.)	
- - -	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	(Bicêtre	DEPARIS (M.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	(-	CONTE (M.)
	(-	KOURILSKY(R.)

MM.

Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON(L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . .	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) .	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
- -	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) .	ROYER(P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)

./.

MM.

	(Beaujon	LORTAT-JACOB(J.-L.)
	(-	BAUMANN (J.)
	(Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	{Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	{Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	{Salpêtrière	SICARD (A.)
	{Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..		ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)		POILLEUX (F.)
- - - (Saint-Louis)		DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE(R.)
- - (Foch)		PADOVANI (P.)
- - (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
à titre personnel		CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAINES(Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)		LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine)		MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
à titre personnel		LEBEAU (J.)
		./.

MM.

Clinique ophtalmologique (Cochin)
 - - (Hôtel-Dieu)

BREGEAT (P.)
 OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)..

AUBRY (M.)

Clinique stomatologique (Salpêtrière)

CERNEA (P.)

Clinique urologique (Cochin)
 - - (Necker)

ABOULKER (P.)
 COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie

GILLOT (Cl.)

Anatomie pathologique

GOUYGOU (Ch.)

Bactériologie

CHRISTOL (D.)

Bactériologie

LE MINOR (L.)

Biochimie médicale

{ CARTIER (P.)
 { GONNARD (P.)
 { NORDMANN (J.)

Chirurgie

CERBONNET (G.)

Hématologie

{ BESSIS (M.)
 { BILSKI-PASQUIER (G.)

Hygiène

{ BLANCHER (G.)
 { CORRE-HURST (Mme L.)

Médecine légale

{ CECCALDI (P.)
 { HADENGUE (A.)
 { FOURNIER (E.)

Médecine générale

AUSSANNAIRE (M.)

./.

MM.

Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER(J.)Pr. s. ch.
-------------------------------	----------------------

E. - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	{ Mme FORGET (F.), Melles DUMAITRE (P.), (LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), Melles DUROZOY (M. -F.) { ROBERGE (D.), { LE QUANG LINH (G.), (REUGE (M.)

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES AMIS

qui m'ont encouragé pendant
ces années d'étude.

Qu'ils trouvent ici, avec mon
affection, le témoignage de
ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Edouard HOUSSET

Professeur de Pathologie médicale

qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Cl. H. DURAND

Médecin Chef du Centre Hospitalier de Pontoise

qui nous a permis de
faire ce travail dans son
Service.

En hommage de notre respectueuse
gratitude.

A monsieur le Docteur Jacques GRANIER

Médecin Attaché de Cardiologie du
Centre Hospitalier de Pontoise.

Qui nous a inspirés et guidés
dans ce travail.

Nous le prions de trouver ici
l'expression de notre vive
reconnaissance.

A tous mes Maîtres dans les hôpitaux :

Monsieur le Professeur P. SOULIE
Monsieur le Professeur G. LAURENCE
Monsieur le Professeur A. SICARD
Monsieur le Professeur R. GARCIN
Monsieur le Professeur P. MOLLARET
Monsieur le Professeur J. BERNARD
Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE
Monsieur le Professeur R. DEGOS
Monsieur le Professeur J. DELAY
Monsieur le Professeur G. OFFRET
Monsieur le Professeur M. AUBRY
Monsieur le Professeur R. WORMS
Monsieur le Professeur A. ROSSIER
Monsieur le Docteur R. BENDA
Monsieur le Docteur B. JAMAIN
Monsieur le Docteur Cl. H. DURAND

TABLE DES MATIERES

	Page
CHAPITRE I	Introduction 1
CHAPITRE II	Rappel sur le traitement médicamenteux des troubles du rythme (bradycardies exceptées) 4
CHAPITRE III	Propriétés physico-chimiques du Disopyramide 9
CHAPITRE IV	Etude toxicologique et pharmacologique du Disopyramide 11
CHAPITRE V	Methode d'étude 14
CHAPITRE VI	Observations concernant les extrasystolies 17
CHAPITRE VII	Analyse des observations concernant les extrasystolies 41
CHAPITRE VIII	Observations concernant les tachycardies paroxystiques 50
CHAPITRE IX	Analyse des observations concernant les tachycardies paroxystiques 97
CHAPITRE X	Observations concernant les arythmies complètes 107
CHAPITRE XI	Analyse des observations concernant les arythmies complètes 169
CHAPITRE XII	Tolérance 187
CHAPITRE XIII	Synthèse des résultats - Conclusion 190

CHAPITRE I

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les progrès de la réanimation cardiaque ont modifié les indications du traitement médicamenteux des troubles du rythme cardiaque. Les chocs électriques externes ont considérablement amélioré le traitement de la fibrillation ou du flutter auriculaire, et de la tachycardie ventriculaire. Aussi les sujets présentant un trouble du rythme sont-ils le plus souvent dirigés vers des centres spécialisés où des soins intensifs sont donnés sous surveillance électronique automatique et contrôlés par une équipe de spécialistes.

Ces méthodes électriques rendent de grands services. Néanmoins elles imposent fréquemment une hospitalisation loin du domicile du malade. Elles nécessitent souvent le recours à une anesthésie générale. De plus elles ne sont pas totalement anodines et la mortalité liée au mode thérapeutique y est encore de 5°/...

Elles ne résolvent pas le problème de la prévention des récidives qui relève de la seule thérapeutique médicamenteuse.

Ainsi le traitement médicamenteux n'a pas perdu ses droits soit dans la réduction des troubles du rythme soit surtout dans la prévention des rechutes et le maintien du rythme sinusal. Jusqu'ici les antiarythmiques les plus usuels étaient la Quinidine, l'Amide Procainique, l'Ajmaline et les digitaliques. Les effets secondaires de ces agents thérapeutiques sont bien connus et leur emploi comporte certains risques.

Dans ce domaine, il nous a été donné d'étudier le Disopyramide, anti-arythmique nouveau par sa formule chimique et dont la tolérance s'est avérée bonne.

Le but de la présente étude est donc de montrer que ce nouveau produit pourrait donner un regain d'intérêt à la question du traitement médicamenteux des troubles du rythme.

CHAPITRE II

RAPPEL SUR LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES TROUBLES DU RYTHME (BRADYCARDIES EXCEPTEES)

L'arsenal thérapeutique est riche, aussi nous n'avons pas la prétention de citer tous les agents antiarythmiques. Nous citerons seulement les médicaments les plus couramment employés : la Quinidine, l'Amide Procainique, l'Ajmaline, les digitaliques et les médicaments agissant par l'intermédiaire du système neuro-végétatif.

La Quinidine

La Quinidine diminue l'excitabilité de la fibre cardiaque, ralentit la conduction auriculo-ventriculaire. De plus elle a un effet vagolytique et prolonge la systole électrique. Ces propriétés expliquent que la Quinidine ait été utilisée par de nombreux auteurs dans les troubles du rythme les plus variés : fibrillation et flutter auriculaire, extrasystoles, tachycardie ventriculaire et supraventriculaire. Actuellement, mis à part le phényl-éthyl-barbiturate de Quinidine, pratiquement réservé au traitement des palpitations, les différents sels de la Quinidine ne sont guère utilisés que dans l'arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Les sels de Quinidine se présentent sous les formes suivantes :

- Le sulfate de Quinidine présenté en comprimés dosés à 0,20 g et en ampoules dosées à 0,50 g injectables par voie intraveineuse.
- La dihydroquinidine utilisable en comprimés dosés à 0,15 g et en ampoules à 0,30 g injectables par voie intramusculaire.
- Le polygalacturonate de Quinidine présenté en comprimés dosés à 0,275 g.

La réduction de l'arythmie complète sera entreprise en milieu hospitalier étant donné les risques éventuels et la surveillance nécessaire.

La posologie habituelle est au début de 0,80g à 1 g par jour, en augmentant de 0,30 g par jour en cas d'échec, sans dépasser 3 g par jour. De bons résultats sont obtenus dans les extrasystoles. Ici la posologie quotidienne varie de 0,40 g à 1 g.

Dans les tachycardies supraventriculaires, la Quinidine a été supplantée par l'Amide Procainique et l'Ajmaline.

Ainsi utilisée la Quinidine a rendu et rend encore d'incalculables services. Son emploi n'en comporte pas moins certains inconvénients et même certains risques : troubles digestifs à type de nausée, vomissement, diarrhée, troubles cochléo-vestibulaires, éruptions cutanées.

Dans certains cas on peut voir survenir des accidents graves : blocs auriculo-ventriculaires, fibrillation ventriculaire ou même asystolie ventriculaire. L'insuffisance cardiaque et des doses importantes de Quinidine sont des facteurs favorisant de ces accidents graves.

L'Amide Procainique

L'Amide Procainique est un dérivé chimique de la procaine, mais plus stable et mieux toléré qu'elle. Ses effets pharmacodynamiques sont semblables à ceux de la Quinidine. Sa toxicité est moindre, mais des troubles de la conduction peuvent s'observer allant jusqu'à la fibrillation ventriculaire.

L'Amide Procainique se présente sous forme de chlorhydrate en comprimés dosés à 0,25g utilisés dans les extrasystoles, et en ampoules de 10ml dosées à 0,10g par ml injectable par voie intraveineuse utilisées dans les tachycardies ventriculaires. Cette forme comporte malheureusement le risque de collapsus extrêmement grave que la méthode de perfusion continue n'a pas totalement écartée.

L'Ajmaline

L'alcaloïde du Rauwolfia Serpentina se présente en comprimés dosés à 0,02 g ou 0,05 g et en ampoules de 10 cc à 50 mg injectables par voie intraveineuse. L'Ajmaline diminue l'excitabilité du myocarde, ralentit la conduction auriculo-ventriculaire, prolonge la systole électrique et est bradycardisante. Elle donne de bons résultats dans l'extrasystolie et les tachycardies paroxystiques. En fait elle est surtout utilisée dans le traitement des tachycardies ventriculaires, soit en injection intraveineuse lente, soit en perfusion. Son efficacité est indéniable, mais il ne s'agit pas d'une thérapeutique sans danger, car il y a un risque de collapsus, voire de fibrillation ventriculaire.

Les Digitaliques

La Digitale a un effet bradycardisant (effet chronotrope négatif), ralentit la conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif) mais augmente l'excitabilité du myocarde (effet bathmotrope positif). Ce dernier effet est à l'origine d'extrasystoles induites par les digitaliques.

Les indications des digitaliques sont les suivantes : les tachycardies paroxystiques supraventriculaires où le Lanatoside C sera préféré étant donné sa rapidité d'action (une ampoule de 0,4 mg intraveineuse toutes les heures sans dépasser quatre injections au total).

Citons le cas particulier de la tachycardie paroxystique du nourrisson où 3 gouttes administrées toutes les 3 heures sans cependant dépasser 18 gouttes, amènent la fin de la crise en quelques heures.

Le flutter auriculaire sera traité par des doses élevées (20 à 60 gouttes par jour) de Digitaline cristallisée. La fibrillation auriculaire, où l'on aura pour objectif de ramener la fréquence autour de 70 par minute.

Les inconvénients des digitaliques résident dans les troubles digestifs, état nauséux ou vomissements qui résultent de l'administration de doses fortes et prolongées et qui peuvent entraîner l'arrêt thérapeutique.

Classiquement la Digitaline est contre indiquée dans les tachycardies ventriculaires. Cependant si des extrasystoles isolées n'ont pas de signification péjorative, le véritable danger réside dans la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bigéminisme ou d'une tachycardie ventriculaire.

Médicaments à visée neuro-végétative

Les Sympathomimétiques

Le chef de file en est la Phényléphrine. Elle a pour indication majeure la tachycardie paroxystique supraventriculaire. Elle entraîne une vasoconstriction artériolaire systémique et provoque une hypertension artérielle qui, par réflexe vagal, détermine une bradycardie.

L'injection intraveineuse d'1 mg toutes les trente secondes sans dépasser 5 mg au total, amène le retour à un rythme normal au prix d'une céphalée de courte durée.

Elle est contrindiquée chez les sujets âgés, hypertendus et scléreux.

Les Parasympathomimétiques

Le chef de file en est l'Acetylcholine.

Son indication est la tachycardie paroxystique supraventriculaire. Efficace, l'Acetylcholine comporte l'inconvénient majeur de provoquer une pause cardiaque prolongée, suivie de troubles à type de sueurs, lipothymie, nausées, vomissements, qui expliquent l'abandon de la méthode.

Inhibiteur des récepteurs sympathiques, le Propanolol est à classer à part. Il ralentit la conduction auriculo-ventriculaire et déprime l'excitabilité myocardique. Il a été utilisé dans les tachycardies, la fibrillation ou le flutter auriculaire mal contrôlés par la Digitaline, les troubles de l'excitabilité myocardique ventriculaire (extrasystoles ou tachycardie).

L'insuffisance cardiaque, les bradycardies sinusales, les blocs auriculo-ventriculaires, l'asthme représentent les principales contre-indications de ce produit.

Sédatifs Nervins

Les barbituriques et les tranquillisants ne sont pas à négliger dans le traitement des palpitations qu'elles soient provoquées par les extrasystoles ou les tachycardies sinusales. La morphine présente un grand intérêt dans les tachycardies ventriculaires en supprimant l'angoisse des malades.

En définitive les antiarythmiques sont nombreux et leur indication bien précise. Mais les effets secondaires et les incidents qu'ils occasionnent laissent une place à une substance chimique tolérée et plus maniable, corrigeant de façon durable des troubles majeurs du rythme cardiaque.

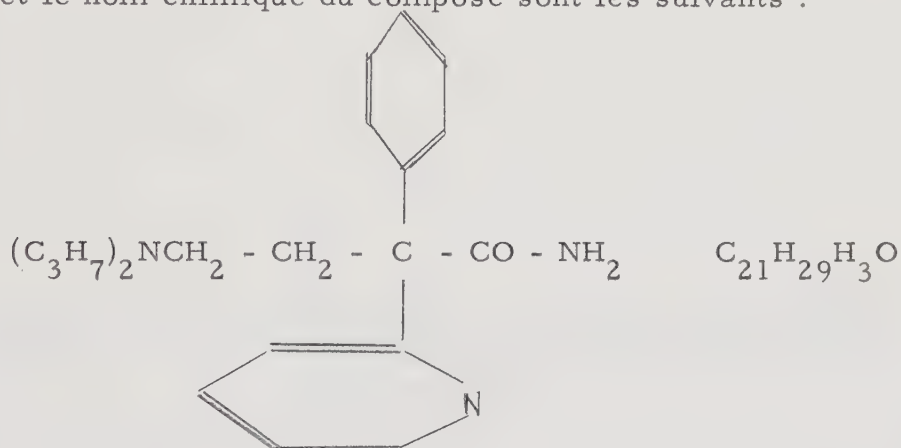
CHAPITRE III

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU DISOPYRAMIDE

Propriétés Physico-Chimiques du Disopyramide

Le Disopyramide est un solide blanc cristallisé. Son point de fusion est à 93 - 100 degrés centigrades. Il est soluble dans l'alcool, le benzène, le chloroforme et l'éther. Il est insoluble dans l'eau, mais soluble dans un acide dilué. La stabilité à la température de la chambre est bonne.

La structure et le nom chimique du composé sont les suivants :



γ - diisopropylamino - α - phényl - α (2 - pyridyl) butyramide

Formule chimique générale : $C_{21}H_{29}N_3O$ Poids moléculaire : 339,5.

La formule du médicament est la suivante :

- Disopyramide 100mg
- Excipient q.s.p. une capsule pesant 180mg

Composition qualitative de l'excipient : lactose, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium.

CHAPITRE IV

ETUDE TOXICOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DU
DISOPYRAMIDE

Etude Toxicologique et Pharmacologique du
Disopyramide

L'étude toxicologique et pharmacologique a fait l'objet de nombreux travaux (Mokler et Van Arman aux U.S.A., Jequier en France).

a/ Sur le plan toxicologique

La dose létale 50 déterminée chez la souris est égale à $60 \pm 5,5$ mg/kg par voie orale.

Les effets de l'administration prolongée chez le rat ont été bien tolérés pour des doses de 10, 50 et 150 mg/kg pendant trois mois. A la dose la plus forte on constate un retard de croissance pondérale. Le traitement ne perturbe pas l'hémogramme, la glycémie, l'urée sanguine, le sodium et le potassium plasmatiques.

Aucune lésion histologique des différents organes du rat n'ont été constatée.

Enfin chez le chien, le rapport entre la dose thérapeutique intraveineuse et la dose toxique est d'environ 10.

b/ Sur le plan pharmacologique

Le Disopyramide est actif par voie orale, intramusculaire et intraveineuse.

Chez le chien, le Disopyramide est efficace sur le flutter et la fibrillation auriculaire reproduits expérimentalement, de même sur la tachycardie ventriculaire après intoxication par l'ouabaïne ou après infarctus du myocarde expérimental.

Chez le chien normal, à l'électrocardiogramme, on peut constater un allongement de la durée de l'onde P, et du complexe QRS à un moindre degré. Les amplitudes des ondes P et R sont augmentées. Le débit cardiaque est diminué (effet inotrope négatif). Par contre, il n'y a pas

de modification de la pression artérielle et l'action sur la fréquence du rythme cardiaque est variable. Sur le système neuro-végétatif du chien, le Disopyramide se comporte comme un adrénolytique et un sympatholytique. D'autre part, sur l'intestin isolé de cobaye, le Disopyramide est faiblement anticholinergique. Son effet est environ 500 fois inférieur à celui de l'Atropine.

Par ailleurs, l'étude des concentrations plasmatiques après administration orale de Disopyramide montre que l'absorption est rapide. L'excrétion biliaire est très importante. Le rapport des concentrations de la bile et du plasma atteint le chiffre de 15. L'excrétion urinaire est considérable.

Enfin, d'après les travaux comparatifs de Mokler et Van Arman portant sur le Disopyramide et la Quinidine, l'action du Disopyramide est deux à trois fois supérieure à celle de la Quinidine.

De plus ce produit présente l'avantage de ne pas provoquer de tachycardie ventriculaire et de ne pas être hypotenseur.

CHAPITRE VMETHODE D'ETUDE

METHODE D'ETUDE

L'étude de ce nouvel antiarythmique, le Disopyramide, s'est effectuée au Centre Hospitalier de Pontoise. Les observations ont porté soit sur des malades traités en externe, soit sur des malades hospitalisés puis suivis en externe.

Données numériques :

1/ Nombre de malades :

Cette étude porte sur 67 malades.

2/ Recrutement :

Malades hospitalisés puis suivis en externe :	38
Malades externes	29

3/ Répartition selon l'âge et le sexe :

	Hommes	Femmes	Total
Moins de 25 ans	0	2	2
De 25 à 40 ans	1	8	9
De 41 à 50 ans	7	7	14
De 51 à 60 ans	8	10	18
De 61 à 70 ans	12	8	20
Plus de 70 ans	2	2	4
	30	37	67

Conduite du traitement :

Seuls ont été retenus pour cette étude les malades présentant des troubles nettement caractérisés, offrant une certitude diagnostique absolue, soit du fait d'un tableau fonctionnel typique et indiscutable, soit du fait d'anomalies électrocardiographiques évidentes, soit encore du fait des deux en même temps.

Ont été systématiquement écartés de cette expérimentation les malades présentant un tableau imprécis, et les malades chez lesquels le traitement n'était pas souhaitable comme c'est le cas dans l'arythmie complète du vieillard.

Dans tous les cas, le médicament n'a été administré qu'après un bilan général et cardiaque complet comportant au minimum :

- examen clinique
- examen radioscopique du cœur et des poumons
- électrocardiogramme
- analyse d'urines
- hémogrammes
- dosage de l'urée sanguine.

La recherche d'une intolérance a été systématiquement entreprise en conjugant les données de la clinique, de la biologie et des électrocardiogrammes, et en notant soigneusement les traitements, associés de façon à déceler une éventuelle sommation d'effets toxiques. La surveillance électrique a été particulièrement rigoureuse :

- pour les malades hospitalisés, il a été enregistré au minimum un tracé tous les deux jours, voire tous les jours, et même dans certains cas, deux fois par jour.
- pour les malades externes, soumis à des posologies moindres, il a été enregistré au minimum un tracé tous les huit jours pendant la première quinzaine, puis tous les quinze jours le mois suivant et ensuite tous les mois.

Dans tous les cas chaque tracé a comporté douze dérivations (DI - D2 - D3 - a VR - a VL - a VF et les précordiales de V1 à V6). Pour chaque dérivation, il a été procédé à un enregistrement long (étalé au minimum sur 12 secondes, soit 30cm de papier) à la vitesse de 25mm/seconde. Il a été procédé à une vérification systématique de l'étalonnage de l'appareil en cours d'enregistrement. Enfin, tous les tracés électrocardiographiques ont été enregistrés sur un appareil à deux pistes, ce qui permet une meilleure analyse des troubles du rythme par comparaison des courbes synchrones.

Les électrocardiogrammes ainsi recueillis ont été interprétés et analysés un par un, la fréquence cardiaque, l'onde P, l'espace PR, la largeur de QRS et l'espace QT ont été mesurés et leur valeurs reportées sur une fiche de surveillance électrique.

Toutes ces mesures ont été effectuées en D2, sauf pour l'espace QT qui a toujours été mesuré en V6.

Les variations de QT ont fait l'objet d'une attention particulière comme chaque fois que l'on étudie un médicament susceptible d'affecter les fonctions de conduction.

L'espace QT ne pouvant être apprécié qu'en fonction du rythme cardiaque, nous nous sommes reportés chaque fois aux abaques de Hegglin et Holzmann reproduites ci-après. La courbe de gauche donne la limite inférieure de l'espace QT, celle de droite donne la limite supérieure de ce même espace.

La zone comprise entre les deux courbes correspond à la zone des valeurs physiologiques.

En deça , l'espace QT est raccourci ; au delà , l'espace QT est allongé.

ooo0ooo

De la sorte, le médicament a été essayé :

- a/ dans le traitement des extrasystolies : 12 cas.
- b/ dans le traitement préventif ou curatif des accès de tachycardie paroxystique : 28 cas.
- c/ dans le traitement préventif ou curatif de l'arythmie complète : 28 cas.

Notons à ce sujet qu'un de nos malades (obs. No. 11) figure dans deux rubriques à la fois parce qu'il présentait en même temps des extrasystoles et une arythmie complète.

CHAPITRE VIOBSERVATIONS CONCERNANT LES EXTRASYSTOLIES

Observation No. 11

Monsieur BLA ... Emile, 69 ans, est un malade obèse , artérioscléreux et diabétique, ayant présenté il y a deux ans, un épisode d'asystolie globale lié à l'installation d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

La restauration du rythme sinusal par la Quinidine ayant enrayé l'insuffisance cardiaque et permis à ce patient de reprendre une activité normale grâce à un traitement d'entretien régulier comportant :

- 6 comprimés d'Hydroquinidine par jour
- 20 gouttes de Digitaline par semaine.

La survenue d'une diarrhée, parfois fort gênante, avait incité à diverses reprises son médecin à réduire un peu les doses de Quinidine. Mais chaque tentative s'est soldée par une récurrence de l'arythmie complète, et la dernière rechute s'était compliquée d'une hémiparésie droite par embolie cérébrale heureusement régressive. Malade et médecin s'étaient donc résignés à maintenir la posologie efficace et à supporter cette diarrhée que quelques poudres adsorbantes arrivaient à contenir un peu.

La survenue d'un flutter auriculaire sous traitement régulier par la Quinidine (6 comprimés par jour) entraîne l'hospitalisation.

A son entrée dans le Service, la prise de 25 gouttes de Digitaline rétablit en une nuit le rythme sinusal. Nous décidons de prendre le relais de la Quinidine par le Disopyramide que nous donnons d'emblée à raison de 600mg par 24 heures. L'arythmie complète réapparaît alors puis cède au bout de 72 heures grâce à l'adjonction de 60 gouttes de Digitaline sans que nous ayons besoin d'augmenter la posologie du Disopyramide.

Au 7ème jour, le rythme étant toujours sinusal, nous ramenons la posologie à 500mg par jour et laissons sortir le malade en lui demandant de prendre en outre 45 gouttes de Digitaline par semaine.

Durant les deux premiers mois de ce traitement le rythme reste sinusal, entrecoupé seulement de périodes de bi ou trigéminisme, comme cela avait déjà été observé sous Quinidine.

Observation No. 11

Monsieur BLA ... Emile, 69 ans.

La diarrhée a complètement disparu ; le diabète reste équilibré et l'état général est excellent.

Mais les mois suivants surviennent un épisode de flutter auriculaire, et cinq rechutes d'arythmie complète.

A. Le flutter auriculaire apparu au 335ème jour du traitement sous 700mg de Disopyramide cède par adjonction de Digitaline (60 gouttes en 3 jours) et le rythme sinusal se rétablit sans qu'il soit besoin d'interrompre le Disopyramide.

B. Les rechutes d'arythmie complète se sont produites :

- au 123ème jour du traitement sous 500mg de Disopyramide
- au 133ème " " 600mg "
- au 194ème " " 800mg "
- au 288ème " " 700mg "
- au 370ème " " 700mg "

Parmi toutes ces rechutes, seule celle du 133ème jour a duré 48 heures, toutes les autres n'ont duré que quelques heures. Il n'y a jamais eu besoin de reprendre la Quinidine.

Au terme de 438 jours d'observation le malade va bien et garde une posologie de 700mg par jour.

Le relais de l'Hydroquinidine par le Disopyramide qui a été effectué ici de façon brutale, sans période de transition, a donné lieu à un retour éphémère de l'arythmie complète et le rythme sinusal s'est finalement rétabli en trois jours.

L'arrêt du traitement quinidinique et son remplacement par le Disopyramide a mis fin à une diarrhée et à des brûlures gastriques fort gênantes qui duraient depuis des mois.

Les rechutes et le flutter tempèrent un peu l'importance de ce succès.

Observation No. 11

Monsieur BLA .. Emile , 69 ans.

L'étude des hémogrammes ne montre pas de retentissement valable du produit sur la formule sanguine, ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

Numération		avant traitement	au 58ème j.	au 336ème j.
Globules rouges		5.200.000	5.000.000	4.600.000
Globules blancs		10.000	9.700	7.000
Formule blanche	Poly. Neutro.	70 %	62 %	60 %
	Poly. Eosino.	2 %	2 %	1 %
	Poly. Baso.	1 %	0 %	0 %
	Lymphocytes	24 %	34 %	32 %
	Monocytes	3 %	2 %	7 %

Un bilan hépatique pratiqué au 33ème jour, montre que le foie a supporté le traitement sans difficulté particulière :

- thymol test : 3 unités Vernes
- test de Ducci : négatif
- test de Hanger : négatif
- test de Gros : 1,8 cm³ (positif)
- protides totaux : 90 g pour mille.

La surveillance électrique donne à penser que le médicament a été bien toléré par le myocarde. La durée de l'onde P, la durée de QRS et l'espace PR n'ont pas subi de modifications significatives.

Observation No. 11

Monsieur BLA ... Emile, 69 ans.

L'espace QT a subi quelques variations mais celles-ci sont demeurées discrètes et sans parallélisme avec la posologie.

Sur presque tous les tracés enregistrés durant cette longue observation, nous relevons un nombre important d'extrasystoles ventriculaires (en moyenne 35 extrasystoles pour 100 systoles, avec des périodes de bi ou trigéminisme), sauf durant la courte période où la posologie est portée à 900mg.

Conclusion : Vis-à-vis de l'arythmie complète : bon résultat d'ensemble mais nombreuses rechutes.

Vis-à-vis des extrasystoles ventriculaires : excellent résultat à partir de 800mg pro die.

Observation No. 17

Monsieur GUI ... Nicolas, 76 ans, entre dans le Service pour des crises de dyspnée paroxystique apparue à la suite d'un épisode grippal survenu un mois auparavant.

A l'examen, cœur normal mis à part un petit souffle athéromateux, mais de très nombreuses extrasystoles avec légers troubles de la repolarisation en regard du ventricule gauche. Le Disopyramide administré à raison de 5 gélules par jour ne diminue pas le nombre des extrasystoles. Malheureusement le malade décède au neuvième jour du traitement d'une embolie pulmonaire compliquant une phlébite provoquée par un décubitus prolongé. La tolérance clinique a été bonne et la tension artérielle n'a pas varié.

Du point de vue électrique, le rythme est passé de 90 à 120 et les extrasystoles nodales et ventriculaires sont restées aussi abondantes.

Conclusion : Echec du médicament aussi bien sur les extrasystoles nodales que sur les extrasystoles ventriculaires.

Observation No. 21

Monsieur DUP ... Ernest, 64 ans, entre dans le Service à la suite d'une perte de connaissance de quelques minutes sur la voie publique. A son entrée dans le Service, l'interrogatoire révèle l'existence d'une gêne thoracique antérieure, au sortir de la perte de connaissance. L'électrocardiogramme montre une lésion ischémique sous épicaudique antéro-latérale intense. Malgré l'absence de nécrose, nous pensons qu'il s'agit bel et bien d'un infarctus, d'autant plus que la température est à 38.2°. Le patient est mis aux anticoagulants et aux vasodilatateurs coronariens. L'existence de nombreuses extrasystoles ventriculaires sur le tracé nous incite à essayer chez lui le Disopyramide. Le traitement est commencé 10 jours après l'infarctus, alors que les extrasystoles n'ont pas cédé.

Pendant les deux premiers jours, le patient reçoit quatre gélules par jour, aucune amélioration n'est constatée. Les jours suivants, le passage à six gélules par jour provoque une disparition complète des extrasystoles, mais celles-ci réapparaissent dès que la posologie est ramenée à quatre gélules par jour. Aussi le traitement est maintenu à la posologie de six gélules par jour.

Le malade sort du Service trois semaines plus tard en excellent état général avec un rythme régulier, et sur le tracé, les stigmates de son accident coronarien.

Evolution ultérieure

L'existence d'extrasystoles à nouveau très nombreuses sur le tracé du 51ème jour, nous fait monter la posologie à 800mg quotidiens. Le traitement est alors maintenu au même niveau depuis cette date et nous avons atteint maintenant le 282ème jour de traitement.

Pendant tout ce temps, le nombre d'extrasystoles est demeuré très variable, leur pourcentage passant de 0 à 25% et vice versa selon les moments.

L'action du Disopyramide paraît ici extrêmement variable selon les moments.

Dans une première période qui coïncide avec le séjour à l'hôpital, au repos complet, l'efficacité du produit a paru très nette et même parallèle à la dose utilisée.

Observation No. 21

Monsieur DUP ... Ernest, 64 ans.

Dans une deuxième période où le traitement fut ambulatoire, l'efficacité du produit nous a paru douteuse puisqu'à un moment le pourcentage d'extrasystoles est devenu supérieur à celui que nous avions avant traitement.

La tolérance du traitement tant du point de vue clinique, qu'électrique a été bonne ; en effet bien qu'il s'agisse d'un infarctus récent, le médicament a été parfaitement bien toléré et la surveillance électrique ne fait apparaître qu'un léger allongement de QT et un discret élargissement du complexe QRS.

Conclusion : Après une période de réelle efficacité, le médicament s'est finalement avéré décevant dans le cas de ce malade.

Observation No. 39

Madame CHE ... Suzanne, 75 ans, est suivie depuis 3 ans à la consultation du Service pour un petit diabète facilement équilibré par régime et glucidorol, et pour des troubles du rythme à type d'extrasystoles en salves réalisant de très courts accès tachycardiques désagréablement ressentis par la patiente.

Un premier traitement par digitale et cardioquine avait eu raison des extrasystoles mais avait entraîné une diarrhée rebelle qui nous avait obligée à remplacer la cardioquine par de la cardiorythmine 5 malheureusement moins efficace.

Après deux ans 1/2 de calme relatif, la malade revient nous consulter parce que ses extrasystoles sont réapparues avec une fréquence accrue, réalisant des salves presque continuelles entrecoupées seulement de très courtes périodes de rythme sinusal. L'électrocardiogramme nous montre qu'il s'agit comme autrefois d'extrasystoles ventriculaires en très grand nombre (74 extrasystoles sur 100 systoles). Plusieurs tracés enregistrés à quelques jours d'intervalle nous montrent que ce trouble est presque permanent.

A l'examen nous constatons une bonne conservation de l'état général, une tension artérielle à 18- 10, des signes d'artériosclérose sans aucune manifestation d'asystolie ou de coronarite, pas d'hypertrophie ventriculaire, ni de lésion valvulaire.

Le Disopyramide prescrit à raison de 600mg par jour, supprime toutes les extrasystoles et divers contrôles électriques pratiqués en 28 jours montrent un rythme parfait sans aucune anomalie.

L'action du médicament a été dans ce cas particulièrement spectaculaire. La vie de la malade en a été absolument transformée.

La tolérance en a été excellente tant sur le plan clinique que sur le plan électrique. Il n'y a eu notamment ni trouble visuel, ni troubles digestifs. A signaler seulement une sensation de bouche sèche et parfois un peu amère, et un discret allongement de l'espace QT coïncidant d'ailleurs avec un net ralentissement du rythme cardiaque qui passe de 100 à 70.

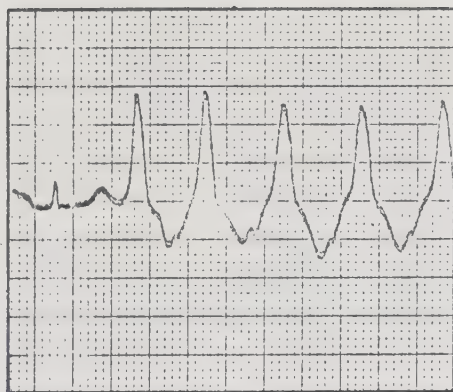
Conclusion : Résultat excellent sur des extrasystoles en salves quasi incessantes et résistant à la Cardiorythmine.

Observation No. 39

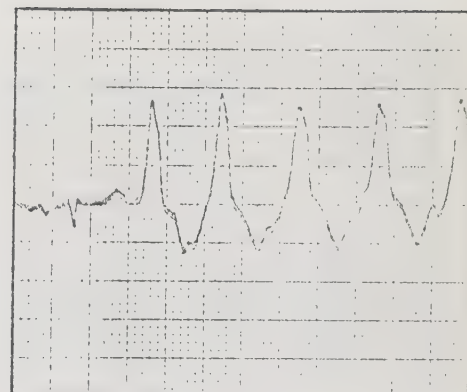
Madame CHE ... Suzanne, 75 ans.



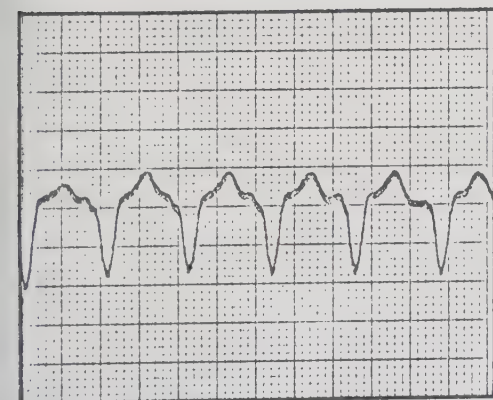
D 1



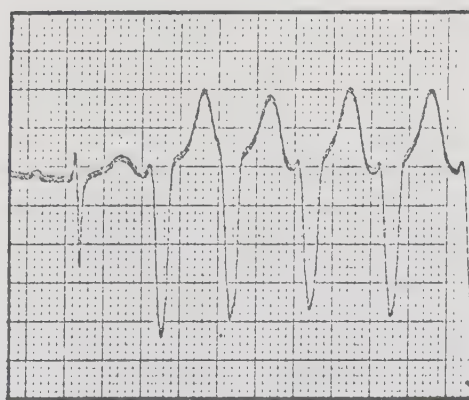
D 2



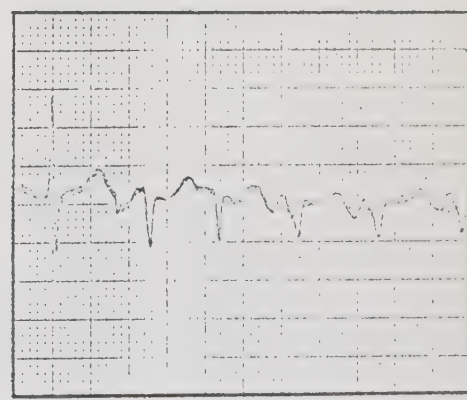
D 3



V 1



V 4



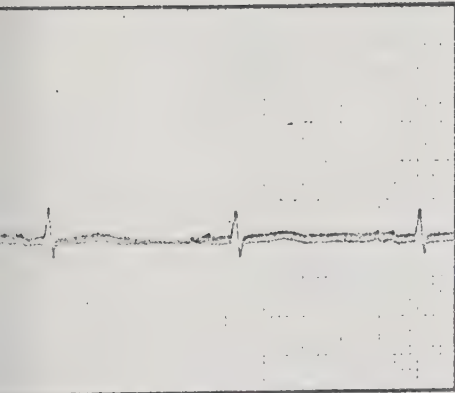
V 6

E.C.G. avant traitement

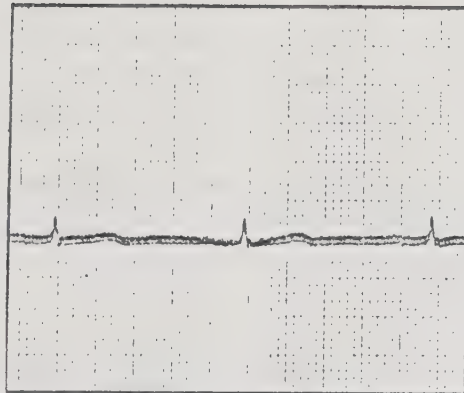
Extrasystoles ventriculaires en salves.

Observation No. 39

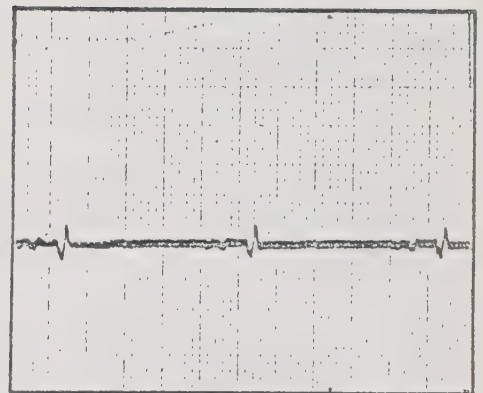
Madame CHE ... Suzanne, 75 ans.



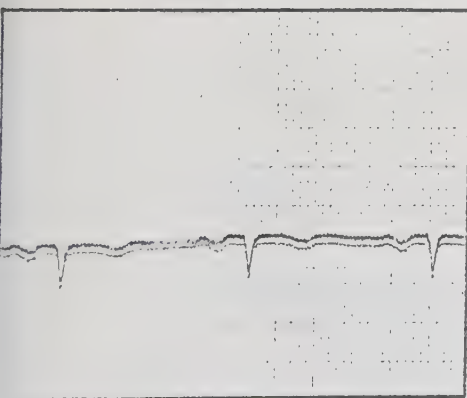
D 1



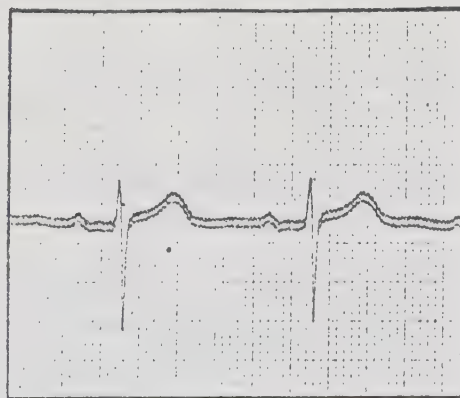
D 2



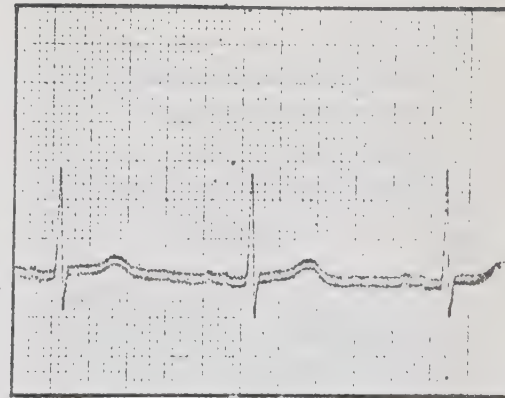
D 3



V 1



V 4



V 6

E. C. G. au 7ème jour de traitement

Le rythme sinusal a été rétabli grâce à 6 gélules de Disopyramide par jour.

Observation No. 41

Madame PIN ... Gabrielle, 54 ans, est une malade venant consulter pour des troubles du rythme à type d'extrasystoles qu'elle décrit fort bien.

Ces troubles qui sont apparus depuis 3 ans environ, réagissaient bien autrefois à la Natisédine mais deviennent maintenant de plus en plus fréquents, survenant absolument tous les jours depuis quelques mois et se reproduisant 10 à 20 fois par jour pendant plusieurs minutes à chaque fois.

A l'examen nous ne constatons pas de cardiopathie organique, ni de signes d'asystolie, ni de signes d'hyperthyroïdie, mais sur l'électrocardiogramme, des extrasystoles sinusales et ventriculaires nombreuses, 22 extrasystoles pour 100 systoles.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

La prescription de 600mg quotidiens amène d'abord une disparition complète des palpitations, mais après 19 jours de traitement, celles-ci réapparaissent, pratiquement toujours d'ailleurs le matin vers 8 heures, c'est-à-dire 1 heure après l'absorption de la première gélule du matin.

Nous demandons à la patiente d'absorber deux gélules d'un coup à la prise de 7 heures, ce qui mène la posologie à 700mg pro die à partir du 15ème jour.

Au 35ème jour, toutes les palpitations ont disparu. Aussi redescendons-nous à 600mg pro die, dose à laquelle nous nous fixons définitivement.

Le traitement en est maintenant au 159ème jour. Les palpitations sont devenues très rares, ne se manifestant que deux fois par semaine au maximum et l'on ne trouve plus la moindre extrasystole sur nos tracés. L'état général qui nous avait causé quelques soucis en raison d'un amaigrissement de 5kg durant les deux premiers mois du traitement, s'est parfaitement rétabli et la malade se dit notablement soulagée.

Le résultat est ici assez net puisque les extrasystoles ont complètement disparu de nos tracés et que la patiente n'accuse plus que de très rares palpitations.

Observation No. 41

Madame PIN ... Gabrielle, 54 ans.

Celles-ci ne s'observent plus guère d'ailleurs que dans les toutes premières heures de la matinée et ceci donne à penser que le sevrage nocturne y est peut-être pour quelque chose.

La prise de 2 gélules en une seule fois au lever, semble bien en tout cas avoir provoqué une nette régression du phénomène.

Il semble donc bien probable que l'action du médicament ne s'étale que sur quelques heures et que son taux sanguin diminue assez rapidement.

La tolérance a été bonne dans l'ensemble. Cliniquement la patiente ne signale qu'une bouche un peu sèche et amère, l'amaigrissement s'est arrêté spontanément sans qu'il soit besoin de modifier ou d'arrêter le traitement, la tension artérielle n'a pas été influencée de façon significative :

- 14 - 8 au 8ème jour du traitement
- 14 - 9 au 26ème jour du traitement
- 15 - 8 au 40ème jour du traitement
- 15 - 8 au 154ème jour du traitement.

Sur le plan biologique divers examens pratiqués après deux mois de traitement en raison de son amaigrissement ne montrent rien d'inquiétant.

Numération formule :

globules rouges :	5.400.000
globules blancs :	6.500
polynucléaires neutrophiles :	51,5 %
polynucléaires éosinophiles :	6,5 %
polynucléaires basophiles :	0 %
lymphocytes :	18 %
monocytes :	8,5 %

Observation No. 41

Madame PIN ... Gabrielle, 54 ans.

Bilan hépatique

thymol test : 6 unités vermes
test de Hanger : négatif
temps de Quick : 100%
cholestérol total : 1,90
 estérifié : 1,30
 rapport : 0,68
épreuve à la BSP
 rétention de 24% après 15 minutes
 rétention de 3% après 45 minutes
protides totaux : 65g pour mille.

Sur le plan électrique pas de retentissement appréciable sauf pour l'espace QT qui s'allonge de 6/100° de seconde à la dose de 700mg par jour.

Conclusion : Bon résultat sur une extrasystolie gênante.

Observation No. 44

Madame LIA ... Germaine, 63 ans, présente une maladie mitrale jusque là bien compensée et n'entraînant aucun signe fonctionnel notable malgré la survenue d'une maladie d'Osler il y a 10 ans.

Depuis 2 à 3 mois cependant sont apparues des palpitations quasi incessantes, fortement dyspnéïsantes et gênant même le sommeil.

A l'examen nous notons des signes classiques de maladie mitrale à insuffisance prédominante, pas de signes d'asystolie malgré une augmentation notable du volume cardiaque, ni de signes cliniques ou biologiques de rechute oslérienne, mais à l'électrocardiogramme, très nombreuses extrasystoles ventriculaires réalisant un bigéminisme presque permanent : 46 extrasystoles pour 100 systoles.

500mg quotidiens de Disopyramide prescrits pendant 5 jours ne changent rien au bigéminisme. Le passage à 800mg d'abord inefficace durant les premiers jours entraîne finalement une franche diminution des extrasystoles dont la fréquence tombe à 10% au 23ème jour, puis une disparition totale de celles-ci, bien mise en évidence sur le tracé du 58ème jour.

Au 164ème jour du traitement, le succès se maintient toujours et le rythme demeure parfaitement régulier malgré une réduction des doses à :

- 700mg au 58ème jour
- 600mg au 130ème jour.

Le retour à une posologie de 500mg par jour provoque alors la réapparition des extrasystoles dont la fréquence ne dépasse pas cependant 9% ainsi qu'en témoignent deux contrôles pratiqués respectivement les 206ème et 288ème jours du traitement.

Quoi qu'il en soit, la malade se trouve elle-même considérablement améliorée

L'efficacité du médicament ne fait ici aucun doute. La disparition totale des extrasystoles une fois atteinte la dose suffisante, la répétition des contrôles et le recul dont nous disposons maintenant confèrent à ce succès une valeur indéniable.

Observation No. 44

Madame LIA ... Germaine, 63 ans.

La réapparition des extrasystoles lors du retour à des posologies trop faibles, indique bien par ailleurs que le trouble du rythme n'était contenu que grâce au médicament.

Enfin, la réapparition du bigéminisme lui-même, au 37ème jour, dans les 24 heures suivant un arrêt intempestif du traitement, souligne encore l'action protectrice du Disopyramide.

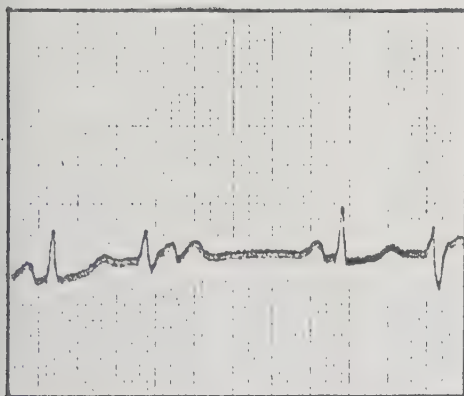
La tolérance a été parfaite dans l'ensemble, tout au plus peut-on noter une certaine sécheresse de la bouche aux doses de 700 et 800mg par jour.

La surveillance électrique fait ressortir un allongement de l'espace PR qui passe de 16 à 20/100° de seconde, et un allongement de QT qui passe de 42 à 48/100° de seconde au 164ème jour du traitement (sous 600mg par jour).

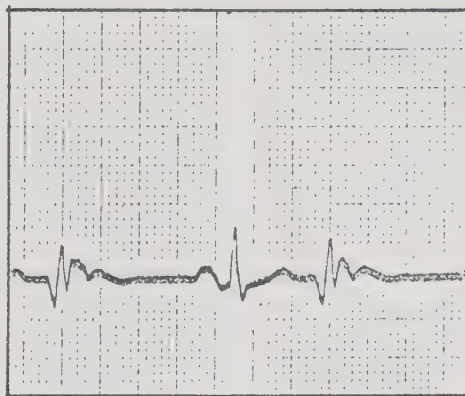
Conclusion ; Très nette action dans le traitement d'un bigéminisme.

Observation No. 44

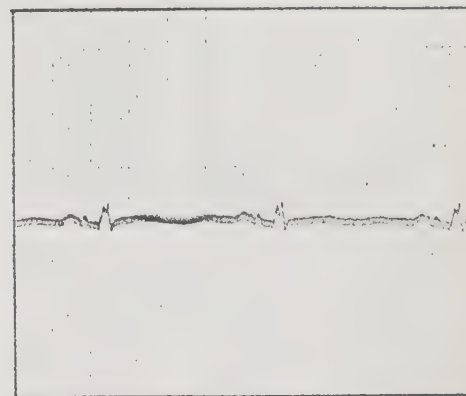
Madame LIE ... Germaine, 63 ans.



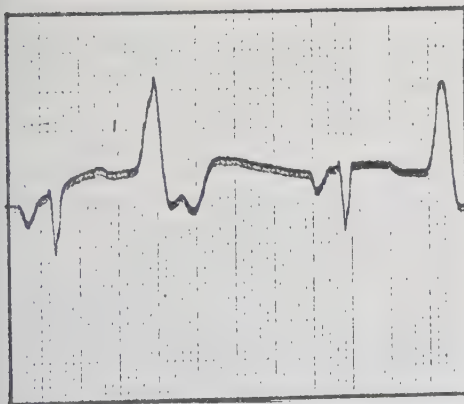
D 1



D 2



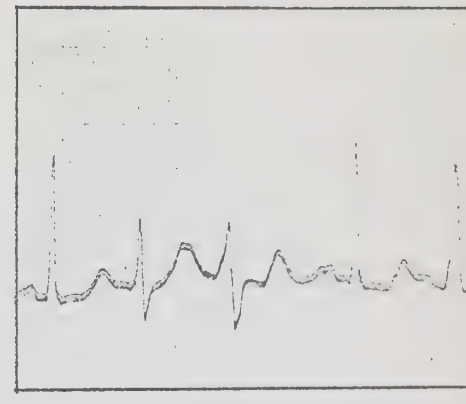
D 3



V 1



V 4



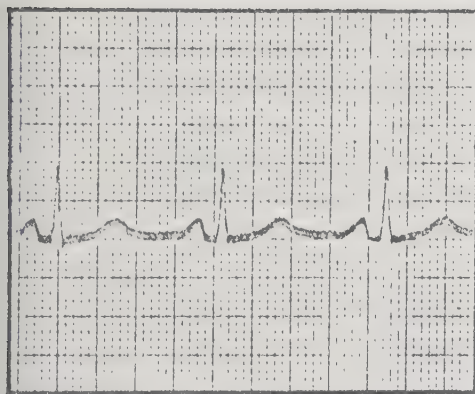
V 6

E. C. G. avant traitement

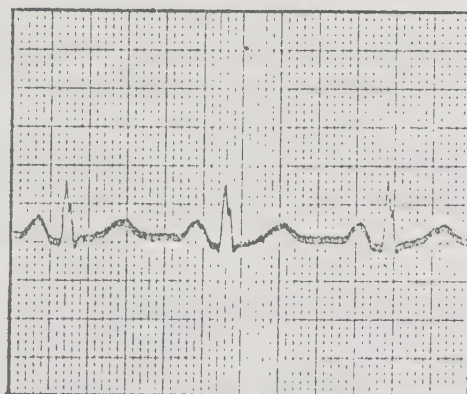
Très nombreuses extrasystoles réalisant un bigéminisme presque permanent.

Observation No. 44

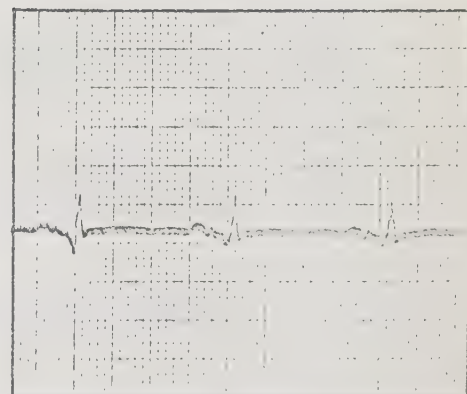
Madame LIE ... Germaine, 63 ans.



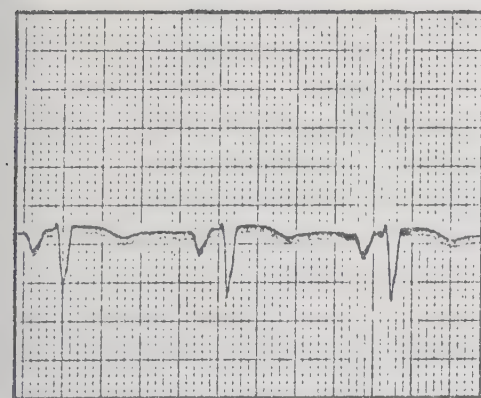
D 1



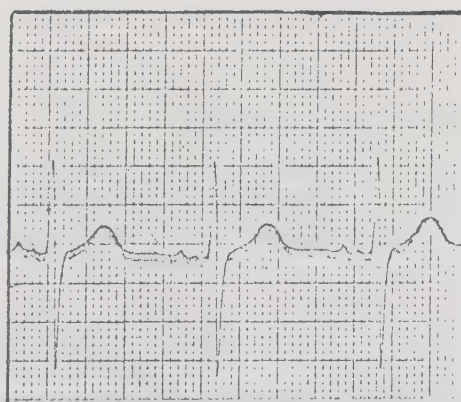
D 2



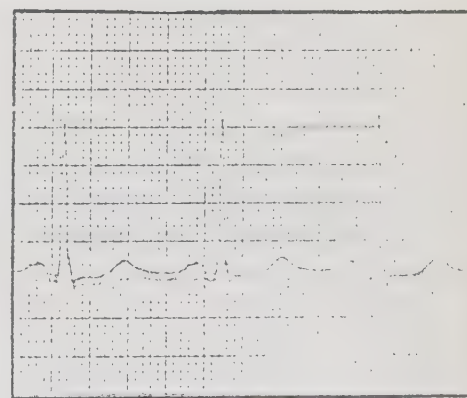
D 3



V 1



V 4



V 6

E.C.G. au 58ème jour de traitement

La posologie de 8 gélules par jour amène la disparition totale des extrasystoles.

Observation No. 45

Madame ELY ... Emilienne, 81 ans, est une malade adressée dans le Service à l'occasion d'une bronchite aiguë sévère ayant entraîné une défaillance cardiaque avec dyspnée de décubitus, légère cyanose, œdèmes des membres inférieurs et petite hépatomégalie douloureuse.

Cinquante gouttes de Digitaline en 5 jours, associées à du Lasilix permettent d'avoir raison de l'asystolie. La bronchite plus rebelle, ne cède qu'au bout de trois semaines d'antibiotiques.

C'est au terme de ces traitements que la malade nous est montrée en vue d'un bilan cardiaque avant sa sortie.

A l'examen nous constatons qu'il n'y a plus le moindre signe d'asystolie et la dyspnée a complètement disparu, pas d'atteinte valvulaire, mais des signes de cardio-angio-sclérose sans hypertension ni manifestation coronariennes.

L'électrocardiogramme révèle une petite hypertrophie ventriculaire gauche, et surtout un très grand nombre d'extrasystoles ventriculaires survenant au rythme de 29 extrasystoles pour 100 systoles avec de longues périodes de bigéminisme, que l'on retrouve sur plusieurs tracés successifs, à quelques jours d'intervalle.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

La prescription de 600mg quotidiens de Disopyramide fait disparaître complètement les extrasystoles en 24 heures.

Les différents tracés enregistrés au cours des 20 jours suivants ne montrent pas une seule extrasystole bien que la posologie ait été ramenée à 400mg dès le 6ème jour, et 300mg à partir du 11ème jour.

La malade quitte alors le service et nous n'avons plus de nouvelles, son médecin traitant n'ayant pas jugé bon de nous la renvoyer.

L'efficacité du médicament s'est ici révélée immédiate et totale. Et ce succès prend d'autant plus de valeur qu'il survient sur un cœur de 81 ans, et que la répétition des électrocardiogrammes dans les jours précédant le traitement avait permis d'affirmer la permanence du trouble rythmique.

Observation No. 45

Madame HEL ... Emilienne, 81 ans.

Précisons que cette extrasystolie n'est sûrement pas d'origine digitalique comme on serait tenté de la croire du fait des périodes de bigéminisme et de la digitalisation instituée à la phase de bronchite aiguë. Sa persistance plus de 15 jours après l'arrêt digitalique doit plutôt orienter vers une extrasystolie d'origine scléreuse.

La tolérance a été parfaite durant les 20 jours du traitement :

- aucun trouble digestif ou visuel
- aucun retentissement sur la tension artérielle.

La surveillance électrique ne montre aucune modification des différents éléments du tracé à quelque moment que ce soit. A noter toutefois une accentuation des troubles de repolarisation notés avant traitement en regard du ventricule gauche.

Conclusion : Excellent résultat durant les 20 jours du traitement.

Observation No. 51

Madame BRO ... Gilberte, 65 ans, présente depuis environ cinq mois d'une part des crises tachycardiques de 15 à 20 minutes survenant 2 à 3 fois par semaine, d'autre part dans l'intervalle de ces crises, des palpitations extrêmement fréquentes dont la description évoque typiquement l'extrasystolie.

La Cardiorythmine 10 sédative, prescrite par le médecin traitant, a fait disparaître les accès tachycardiques mais n'a eu aucun effet sur les palpitations qui sont devenues quasi permanentes.

A l'examen nous ne relevons aucun signe d'atteinte valvulaire, aucun signe d'asystolie, nous notons une tension artérielle à 15 - 8, et un cœur de volume normal en radio. A l'électrocardiogramme nous constatons de très nombreuses extrasystoles ventriculaires (25 pour 100 systoles).

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Le Disopyramide est d'abord prescrit à raison de 400mg par jour, un contrôle effectué au 8ème jour de ce traitement montre une diminution du nombre des extrasystoles qui passe de 25 à 13 pour 100 systoles.

Le passage à 600mg n'amène aucune amélioration et le nombre d'extrasystoles remonte à 20 pour 100 systoles, sur le tracé du 15ème jour.

Le retour à 400mg ne change rien à l'affaire et au contrôle du 43ème jour, les extrasystoles sont aussi nombreuses.

Le médicament semble bien ici n'avoir exercé aucune action sur l'extrasystolie. Il faut noter que les crises tachycardiques déjà effacées par la Cardiorythmine, ne sont pas réapparues sous Disopyramide. La tolérance a été parfaite durant les 43 jours du traitement. La surveillance électrique n'a rien montré d'autre qu'un discret allongement de PR qui passe de 12 à 15/100° de seconde sous 600mg quotidiens de Disopyramide.

Conclusion : Echec vis-à-vis des extrasystoles. Succès vis-à-vis des accès tachycardiques qui ne sont pas réapparus malgré l'arrêt de la Cardiorythmine.

Observation No. 52

Mademoiselle LER ... Michèle, 18 ans, est une jeune fille venant consulter à la suite d'une perte de connaissance brutale survenue en pleine journée, sans signes prémonitoires et ayant duré tout au plus 2 à 3 minutes dit-elle.

Un électroencéphalogramme enregistré quelques jours après, ne montre pas d'anomalies majeures, mais introduit tout de même un petit doute quant à une comitialité temporelle droite.

Un examen cardiaque systématique révèle une extrasystolie quasi permanente faite de longues périodes de bi ou tri-gémisme entrecoupées de lambeaux de rythme sinusal.

A l'origine de cette extrasystolie, on ne trouve ni lésion valvulaire, ni malformation cardiaque, ni encore de signe d'hyperthyroïdie, tout au plus, note-t-on un petit bloc de branche droit incomplet.

Par ailleurs la tension artérielle est normale à 12 - 6, l'interrogatoire ne révèle aucun passé pathologique susceptible d'expliquer les troubles actuels. Un deuxième électrocardiogramme pratiqué 8 jours après, montre toujours les mêmes extrasystoles ventriculaires, en aussi grand nombre (35 pour 100 systoles) avec les mêmes périodes de bi ou trigémisme.

La constante de cette extrasystolie étant ainsi bien mise en évidence, la patiente est mise au Disopyramide à l'exclusion de tout autre thérapeutique.

Le Disopyramide est d'abord prescrit à la dose de 600mg par jour. Dès le 3ème jour du traitement, les extrasystoles ont disparu du tracé. L'auscultation prolongée nous en révélant encore quelques unes de temps à autres, nous passons à 700mg par jour.

Au 10ème jour, un tracé de longue durée ne révèle que quelques rares extrasystoles ventriculaires : 5 pour 100 systoles.

La posologie est alors ramenée à 600mg par jour et au contrôle du 31ème jour, la fréquence des extrasystoles n'est plus que de 4%.

Observation No. 52

Mademoiselle LER ... Michèle, 18 ans.

L'efficacité du médicament ne fait ici aucun doute. La constance du trouble rythmique étant solidement établie par 2 électrocardiogrammes espacés de 8 jours. La diminution du nombre des extrasystoles étant particulièrement nette.

La tolérance a été parfaite d'un bout à l'autre du traitement et cette jeune fille a pu continuer à aller au lycée sans être nullement incommodée.

La surveillance électrique ne montre aucune altération de la courbe sous l'influence du médicament. Tout au plus note-t-on un discret allongement de PR qui passe de 16 à 18% lors des posologies les plus fortes (700mg) et un léger allongement de QT qui passe de 34 à 38/100° de seconde à l'instauration du traitement pour revenue à 36/100°. Quant au bloc de branche droit incomplet, il n'a pas varié.

Conclusion : Très bon résultat sur une extrasystolie ventriculaire.

Observation No. 53

Monsieur LEG ... Marcel, 59 ans, ayant fait un infarctus il y a 4 ans, ne présente plus aucun trouble coronarien, mais vient consulter pour des palpitations extrêmement fréquentes, apparues depuis 2 mois, et non influencées par la Quinidine pourtant prescrite à raison de 600mg par jour.

Nous ne notons à l'examen pas le moindre signe d'asystolie, une tension artérielle à 11 - 6. A l'électrocardiogramme nous constatons un bloc de branche droit incomplet, l'onde Q V1 - Q V2 signant la nécrose d'il y a 4 ans, et surtout de très nombreuses extrasystoles ventriculaires polymorphes (27 pour 100 systoles).

Par ailleurs, scléro-emphysème pulmonaire important, entraînant une dyspnée d'effort non négligeable.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

L'administration du Disopyramide à raison de 600mg par jour durant 5 semaines entraîne une nette régression des extrasystoles dont la fréquence tombe de 27% à 3% au 8ème jour et 5% au 35ème jour.

La posologie est alors ramenée à 500mg durant les 6 semaines suivantes. Les palpitations demeurent exceptionnelles et sur le tracé du 71ème jour, leur fréquence est tombée à une pour 100 systoles. Nous diminuons alors les doses et passons à 400mg .

Au 136ème jour le malade se sent toujours très amélioré, la fréquence des extrasystoles est de 4%, les coronaires sont demeurées silencieuses.

Bien qu'il n'y ait pas eu une disparition totale des extrasystoles, le résultat est tout de même très bon puisque sous traitement la fréquence des extrasystoles n'a jamais dépassé 5%.

Le recul de 136 jours dont nous disposons ici, l'existence d'un infarctus dans les antécédents, l'échec de la Quinidine, confèrent à ce succès une valeur accrue.

La tolérance a été parfaite d'un bout à l'autre du traitement, pas de troubles visuels, ni de troubles digestifs malgré la découverte d'un ulcère gastrique il y a 10 ans (nous avons par précaution donné du Novismuth 3 jours par semaine).

Observation No. 53

Monsieur LEG ... Marcel, 59 ans.

La surveillance électrique ne montre rien d'autre qu'un allongement de l'espace QT qui passe de 40 à 44/100° de seconde.

Aucun retentissement sur le bloc de branche droit incomplet.

Conclusion : très bon résultat s'étalant sur 136 jours.

Observation No. 55

Monsieur PIN ... Lucien, 70 ans est envoyé par l'administration des ponts et chaussées à la suite d'une visite médicale du travail où ont été décelés un souffle cardiaque et une hypertension à 20 - 10.

Sujet robuste, non dyspnéique, ce malade présente en effet un énorme souffle mitro-aortique athéromateux, mais aucun signe d'asystolie, ni de manifestations coronariennes. En radio nous notons une discrète accen-tuation du volume cardiaque. A l'électrocardiogramme nous notons le bloc de branche droit incomplet, et surtout de nombreuses extrasystoles ven-triculaires survenant à la cadence de 12 pour 100 systoles.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Le Disopyramide est prescrit à la dose de 600mg par jour. Les électro-cardiogrammes enregistrés aux 3ème et 10ème jours du traitement montrent une disparition totale des extrasystoles.

Le succès est ici suffisamment net pour avoir de la valeur. Il est regrettable que nous n'ayons pu apporter la preuve de la permanence de cette extrasys-tolie par des électrocardiogrammes à répétition avant la mise en route du traitement. Mais, le malade avait noté lui-même de nombreuses palpitations dans les mois précédents.

La tolérance a été parfaite sans trouble digestif ni trouble visuel.

La surveillance électrique ne fait ressortir qu'un allongement de l'espace QT qui passe de 36 à 44/100° de seconde.

Conclusion : Bon résultat qui nécessiterait peut-être un peu plus de recul.

Observation No. 56

Monsieur DEF ... Marcel, 48 ans, sort d'une crise de désintoxication éthylique et présente par ailleurs une comitialité post-traumatique, apparue en 1961 et bien contenue par un traitement associant Gardéнал et Ortéнал, et un passé de syphilis avec encore actuellement un Nelson positif à 100% dans le sang et à 95% dans le L.C.R.

L'apparition d'une diplopie transitoire incite les neuro-psychiatres à nous le confier pour traitement anti-syphilitique.

A son entrée dans le Service le traitement spécifique est aussitôt mis en route. Un bilan général est entrepris qui met en évidence des troubles du rythme cardiaque d'ailleurs déjà signalés par les psychiatres.

L'électrocardiogramme montre en effet de très nombreuses extrasystoles ventriculaires interpolées survenant au rythme de 34 pour 100 systoles et réalisant un trigéminisme quasi permanent.

A l'origine de ce trouble, pas de lésion valvulaire, de manifestations asystoliques ou coronariennes, d'hypertension, ni d'hyperthyroïdie.

Nous pensons que l'éthylisme est la cause de ces troubles du rythme cardiaque et décidons d'essayer le Disopyramide.

Le médicament d'abord prescrit à raison de 400mg par jour pendant 3 jours entraîne une disparition totale et immédiate des extrasystoles.

Au 4ème jour la posologie est ramenée à 300mg. Dès le lendemain les extrasystoles sont à nouveau présentes et surviennent au rythme de 22 pour 100 systoles.

Le retour à 400mg ramène leur fréquence à 1% et le passage à 600mg au 8ème jour du traitement les efface complètement.

Il s'agit ici d'un succès particulièrement démonstratif, le résultat obtenu étant strictement proportionnel à la dose employée. Et la récurrence survenue lors de la diminution des doses montre bien que l'extrasystolie n'était finalement contenue que grâce à l'action du médicament.

Observation No. 56

Monsieur DEF ... Marcel, 48 ans.

Le type d'extrasystoles est ici un peu particulier, il s'agit d'extrasystoles ventriculaires interpolées.

La tolérance a été excellente pendant les 10 jours du traitement et nous regrettons que le patient ait dû sortir plus tôt que prévu pour des raisons familiales.

La surveillance électrique nous montre un discret allongement de QRS qui passe de 5 à 7/100° de seconde et un allongement plus marqué de l'espace QT qui passe de 32 à 44/100° de seconde.

Conclusion : Excellent résultat se maintenant depuis 10 jours.

CHAPITRE VIIANALYSE DES OBSERVATIONS CONCERNANT LES
EXTRASYSTOLIES

Analyse des Observations Concernant
les Extrasystolies

Nombre de malades : 12

Recrutement : malades hospitalisés : 5
malades externes : 7

Répartition selon l'âge et le sexe :

		<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>	<u>Total</u>
Moins de 25 ans		0	1	1
De 25 à 40 ans		0	0	0
De 41 à 50 ans		1	0	1
De 51 à 60 ans		1	1	2
De 61 à 70 ans		3	2	5
Plus de 70 ans		1	2	3
	Total	6	6	12

Choix des malades :

Afin d'éliminer toute cause d'incertitude, nous n'avons retenu que les malades dont l'extra-systolie est patente, quasi constante et visible sur tous les tracés électrocardiographiques enregistrés plusieurs jours consécutifs.

De la sorte, l'efficacité du médicament a pu être appréciée chaque fois en nous appuyant sur une réalité électrique et non sur des signes fonctionnels discutables.

Le seul inconvénient de cette méthode est peut-être d'avoir ainsi sélectionné une variété d'extra-systolie plus rebelle que les autres à la thérapeutique.

Durée d'observation :

Elle s'étale en moyenne sur 112 jours avec des extrêmes allant de 8 jours à 438 jours. En voici le détail :

-	de 0 à 30 jours	5 cas
-	de 30 à 60 jours	2 cas
-	de 60 à 100 jours	0 cas
-	de 100 à 200 jours	2 cas
-	de 200 à 300 jours	2 cas
-	de 300 à 400 jours	0 cas
-	plus de 400 jours	1 cas

Terrain pathologique :

Aucune atteinte cardiaque décelable : 3 cas, soit 25 % (obs. No. 41 - 51 - 52)

Cardiopathie artérielle banale : 5 cas, soit 41,6 % (obs. No. 11 - 17 - 39 - 45 - 55).

Dans les cas restants, on trouve :

- un infarctus ancien : obs. No. 53, soit 8,35 %
- un infarctus au stade aigu : obs. No. 21, soit 8,35 %
- une cardiopathie mitrale : obs. No. 44, soit 8,35 %
- un cœur éthylique : obs. No. 56, soit 8,35 %.

Variétés d'extra-systolie :

Dans tous les cas, il s'est agi d'extrasystoles ventriculaires et dans deux cas s'y associaient :

- des extrasystoles nodales (obs. No. 17)
- des extrasystoles sinusales (obs. No. 14).

En raison des critères exigés, nous avons finalement sélectionné des extrasystolies sévères, avec :

- polyporphisme chez 3 malades (obs. No. 17 - 21 - 53)
- périodes de bi ou tri-géminisme chez 4 autres (obs. No. 11 - 44 - 45 - 52)
- et surtout d'une manière générale, grande abondance des extra-systoles sur tous les tracés où l'on note en moyenne 32 extrasystoles pour 100 systoles.

Posologie :

Elle a varié de 100 à 900mg par jour, selon les cas et les moments.

Résultats :

a/ Résultats bruts :

Ils sont figurés dans le tableau suivant :

	Nombre d'extra-systoles pour 100 systoles		Disopyramide Posologie efficace
	avant traitement	sous traitement	
Obs. No. 11	35 %	de 0 à 31 % selon les jours	
Obs. No. 17	25 %	23 %	
Obs. No. 21	20 %	de 1 à 25 % selon les jours	
Obs. No. 39	74 %	0 %	600mg
Obs. No. 41	22 %	0 %	600mg
Obs. No. 44	46 %	0 %	600mg
Obs. No. 45	29 %	0 %	300mg
Obs. No. 51	25 %	20 %	
Obs. No. 52	35 %	4 %	600mg
Obs. No. 53	27 %	4 %	400mg
Obs. No. 55	12 %	0 %	600mg
Obs. No. 56	34 %	0 %	600mg

Donc : - succès complets : 6 soit 50 %
 - succès partiels : 2 soit 16,7 %
 - échecs : 4 soit 33,3 %

b/ analyses des résultats :

En ce qui concerne les échecs :

- . On ne saurait incriminer des posologies trop faibles, les doses utilisées ayant atteint :

- 900 mg dans l'observation No. 11
- 800 mg dans l'observation No. 21
- 600 mg dans l'observation No. 51
- 500 mg dans l'observation No. 17

- . La brièveté des traitements n'est pas en cause non plus puisqu'ils sont étalés sur :

- 438 jours dans l'observation No. 11
- 282 jours dans l'observation No. 21
- 43 jours dans l'observation No. 51

Dans l'observation No. 17 toutefois, le traitement n'a pas excédé 8 jours, le malade étant brutalement décédé d'une embolie pulmonaire venue compliquer une phlébite liée au décubitus prolongé. Il est donc impossible dans ce cas, de savoir ce qu'aurait donné un traitement plus long à doses plus élevées. (la posologie n'a pas dépassé 600mg chez ce patient).

- . Le nombre des extrasystoles enfin ne parait pas devoir être incriminé puisque pour 100 systoles on note :

- 35 extrasystoles dans le 1er cas (obs. No. 11)
- 25 extrasystoles dans le 2ème cas (obs. No. 17)
- 20 extrasystoles dans le 3ème cas (obs. No. 21)
- 25 extrasystoles dans le 4ème cas (obs. No. 51)

ce qui fait une moyenne de 26, inférieure à la moyenne générale qui est de 32 pour les 12 malades de ce groupe.

. En fait semblent avoir exercé une influence sur le résultat :

- le terrain pathologique
- la variété des extrasystoles.

Le terrain pathologique :

certes très réduit dans l'observation No. 51, où l'on ne trouve rien d'autre qu'un cœur de 65 ans, s'avère par contre très chargé dans les trois autres cas :

- diabète, obésité et arythmie complète récidivante dans le premier cas (obs. No. 11)
- cœur sénile en asystolie avec bloc auriculo-ventriculaire intermittent dans le 2ème cas (obs. No. 17)
- infarctus récent dans le 3ème cas (obs. No. 21).

La variété extra-systolique :

paraît intervenir :

- non pas tant par l'existence ou non d'un bigéminisme (3 sur 4 de nos bigéminismes sont des succès)
- que par le polymorphisme des extrasystoles :
 - . les extra-systoles polymorphes se rencontrent dans deux de nos quatre échecs
 - . sur 3 malades présentant des extrasystoles polymorphes, le Disopyramide ne s'est avéré efficace que dans un cas (obs. No. 53).

En ce qui concerne les succès :

. Nous avons distingué :

- les succès complets où le nombre d'extra-systoles tombe à zéro sous l'influence du médicament,
- les succès partiels où l'on note encore quelques extra-systoles ça et là.

La distinction n'est au fond pas très justifiée car le nombre d'extrasystoles résiduelles dans nos deux succès partiels (4 %) paraît bien minime à côté du nombre relevé avant traitement :

- 35 % dans un cas (obs. No. 52)
- 27 % dans l'autre (obs. No. 53).

Leur analyse ne sera donc pas dissociée de celle des succès complets.

. Dans tous ces cas :

- le nombre moyen d'extrasystoles avant traitement est de 35 pour 100 systoles donc au dessus de la moyenne générale du groupe (32 %). Eu égard à ce nombre relativement élevé d'extra-systoles, leur disparition totale chez 6 de nos patients prend une singulière valeur et l'action du médicament paraît dans ces cas particulièrement probante.
- l'étude de la variété extra-systolique nous montre :
 - . 3 bigéminismes (obs. No. 44 - 45 - 52)
 - . une extrasystolie en salves (obs. No. 39)
 - . une de nos 3 extrasystolies polymorphes (obs. No. 53).

Le terrain pathologique est assez varié :

- 2 malades sans cardiopathie décelable (obs. No. 41 - 52)
- 1 infarctus vieux de 4 ans (obs. No. 53)
- 1 maladie mitrale (obs. No. 44)
- 1 cœur éthylique (obs. No. 56)
- 3 cardio-angio-scléroses banales (obs. No. 39 - 45 - 55).

La dose efficace minimum a été en moyenne de 550 mg.

La durée moyenne des traitements est de 85 jours avec des extrêmes allant de 10 à 288 jours.

Par ailleurs :

Dans deux cas (obs. No. 44 et 56) la réapparition des extrasystoles sous l'influence d'une réduction temporaire de la posologie , est venue attester que le trouble rythmique n'était contenu que grâce au traitement.

Surveillance et tolérance :

Du point de vue clinique :

La tolérance a été dans l'ensemble excellente :

- pas de modification tensionnelle
- pas de réactivation coronarienne chez les 2 malades porteurs d'infarctus
- et en dehors d'une certaine sécheresse de la bouche accusée par 3 patients (obs. No. 39 - 41 - 44), aucun trouble digestif même chez ceux qui présentaient en ce domaine une certaine prédisposition comme c'est le cas
 - . dans l'observation No. 53 où le malade est porteur d'un ulcus gastrique
 - . dans l'observation No. 56 où il s'agit d'un éthylique notoire.

Et même chez un de nos patients présentant depuis des mois une diarrhée et des brûlures gastriques fort gênantes liées à la prise régulière de 6 comprimés quotidiens d'Hydroquinidine, disparition de tous les troubles une fois la Quinidine remplacée par le Disopyramide (obs. No. 11).

Du point de vue biologique :

L'hémogramme et les tests hépatiques ont été vérifiés chez deux de nos malades :

- dans le premier cas (obs. No. 11)
 - . des contrôles sanguins pratiqués avant traitement puis au 58ème jour et au 336ème jour du traitement ne montrent aucun retentissement du produit sur la formule.
 - . un bilan hépatique pratiqué après 11 mois de traitement ne révèle aucune altération des fonctions hépatiques.
- dans le deuxième cas (obs. No. 41)
 - . les mêmes examens pratiqués après deux mois de traitement ne montrent rien d'anormal. Tout au plus, note-t-on une petite éosinophilie à 6,5%.

Du point de vue électrique :

- Pas de variation significative de l'onde P, de l'espace PR ou de la largeur du complexe QRS.
- Par contre, l'espace QT estimé en se référant au rythme et en reportant ses valeurs sur les abaques de Hegglin et Holzmann semble bien témoigner d'une tendance générale à l'allongement sous l'influence du Disopyramide. L'examen du diagramme ainsi réalisé montre en effet un net déplacement de ses valeurs vers la droite.
- Le bloc de branche droit incomplet constaté chez deux malades (obs. No. 52 et 53) n'a pas semblé influencé par le médicament bien que le Disopyramide ait été utilisé dans ces cas à des doses atteignant 600 et 700mg.
- Les variations de la fréquence cardiaque enfin semblent totalement indépendantes des doses utilisées.

CHAPITRE VIII

OBSERVATIONS CONCERNANT LES
TACHYCARDIES PAROXYSTIQUES

Observation No. 1

Madame POU ... Geneviève, 48 ans, présentait depuis quatre ou cinq ans des accès de tachycardie paroxystique. Un enregistrement pratiqué lors des accès a montré une tachycardie ventriculaire. En dehors des crises, le tracé était tout à fait normal. Il n'y avait pas de substratum organique. Donc il s'agit de la maladie de Bouveret la plus typique.

La Quinidine, la Cardiorythmine, la Digitaline, prescrites de façon régulière, n'ont jamais réussi à éviter la survenue des crises de tachycardie et, à partir de Février 1966, celles-ci se répètent à raison de une à deux crises par mois.

La malade est hospitalisée à l'occasion d'une crise particulièrement prolongée (plus de 24 heures) et qui cède spontanément une demi-heure après son entrée à l'hôpital. Nous la mettons au Disopyramide à raison de trois gélules par jour et la gardons un mois. Aucune crise n'apparaît durant ce temps. La malade sort en bon état général.

Mais au 48ème jour apparaît une nouvelle crise de tachycardie entraînant une nouvelle hospitalisation. La crise est d'ailleurs terminée à son entrée dans le Service. Nous la passons alors à six gélules par jour, puis six jours plus tard à cinq gélules seulement, dose à laquelle nous restons pendant dix jours au bout desquels la posologie est ramenée à quatre gélules par jour. La malade rentre chez elle au bout d'une quinzaine de jours et est revue périodiquement.

Au 212ème jour de traitement l'état général est excellent ; il n'y a pas eu le moindre accès de tachycardie et comme elle se sentait parfaitement bien, la patiente a d'elle-même réduit les doses à trois gélules par jour. Depuis, le succès s'est toujours maintenu.

La tolérance clinique a été excellente. La tension artérielle n'a pas subi de variations notables. A noter seulement : de petites ecchymoses apparues au début du traitement, mais ayant rapidement rétrocedé ; une petite leucopénie qui montre une tendance spontanée à la réparation malgré la poursuite du traitement.

Conclusion : Résultat excellent puisque les accès de tachycardie paroxystique ont totalement disparu alors que tous les autres médicaments avaient échoué .

Observation No. 6

Madame DIF ... Paulette, 52 ans, présente une petite hypertension avec insuffisance rénale (constante d'Ambard à 0,15 et P.S.P. à 59%), un petit goître non pulsatile sans élévation du métabolisme de base (+2%), et depuis plusieurs mois, des accès de tachycardie survenant avec prédilection lorsqu'elle vient de se mettre au lit, cela à peu près toutes les nuits. L'examen révèle une tachycardie sinusale avec des extrasystoles nodales fréquentes, et, à la compression des yeux, on obtient un net ralentissement avec apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire complet sporadique. Certaines systoles auriculaires n'entraînant pas de réflexe ventriculaire.

La malade est hospitalisée pour bilan général et traitement. Nous constatons que le repos au lit, sous Gardénal, ramène la tension artérielle à des chiffres normaux et supprime les troubles du rythme. Nous décidons quand même de la mettre au Disopyramide avant de la laisser reprendre une vie normale. La posologie est fixée à quatre gélules par jour. La malade est revue 18 jours plus tard. Elle présente encore une tachycardie émotionnelle assez importante, mais malgré la reprise d'une activité voisine de la normale, elle n'est plus gênée du tout, elle n'a pas présenté le moindre accès de tachycardie paroxystique. Nous lui conseillons donc de continuer ce traitement tout en adjoignant un sédatif. Ainsi la tachycardie émotionnelle ne semble pas avoir été influencée par le traitement, mais les paroxysmes ont disparu et c'était justement ces paroxysmes qui gênaient la patiente. La tension artérielle n'a pas été influencée. Il n'y a pas eu de signe clinique d'intolérance au médicament.

La tolérance électrique semble avoir été bonne : les durées de l'onde P et du complexe rapide QRS sont restées identiques sous traitement. L'espace QT, qui était à 32/100° de seconde avant traitement, est passé pendant quelques jours à 40/100° de seconde pour redescendre à 36/100° de seconde au 19ème jour du traitement.

Conclusion : Excellent résultat sur le plan subjectif et objectif puisque les paroxysmes ont disparu. La survenue d'une photosensibilisation après 264 jours de traitement nous oblige à arrêter le traitement, ce qui amène le retour des crises.

Observation No. 7

Madame AVR ... Michèle, 36 ans 1/2, est une malade présentant un rétrécissement mitral et un rétrécissement aortique calcifié.

La tolérance fonctionnelle de ces lésions valvulaires est dans l'ensemble assez bonne malgré une dilatation cardiaque importante : elle arrive à mener une vie voisine de la normale avec 50 gouttes de Digitaline par semaine.

Elle est, par contre, notablement gênée, par des précordialgies fréquentes, survenant particulièrement à l'occasion de troubles rythmiques. Ces troubles sont de deux ordres, d'une part des accès de tachycardie relativement courts et fréquents, d'autre part, de grands accès longs et pénibles assez rares.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Durant les deux premières semaines, elle reçoit 4 gélules par jour. Les petits accès de tachycardie disparaissent mais elle présente, au sixième jour, une grande crise tachycardique.

Les deux mois suivants, la malade est maintenue sous 500mg quotidiens de Disopyramide. La survenue d'un nouvel accès tachycardique nous fait encore augmenter la posologie qui est portée à 700mg à partir du 88ème jour.

Depuis cette date, la patiente n'a plus présenté la moindre crise et au 352ème jour du traitement, le rythme est toujours parfaitement régulier bien que la posologie du Disopyramide ait été ramenée à 600mg à partir du 296ème jour.

Il s'agit ici d'un succès extrêmement net et prenant d'autant plus de valeur que l'Hydroquinidine même à la dose de 3 à 5 comprimés, n'avait amené aucune amélioration.

La tolérance a été excellente d'un bout à l'autre du traitement ; sur le plan clinique aucun trouble digestif, ni trouble visuel ; sur le plan biologique deux numérations formules pratiquées les 37ème et 65ème jours du traitement n'ont montré aucune réaction sanguine inquiétante. En voici d'ailleurs les résultats.

Observation No. 7

Madame AVR ... Michèle, 36 ans 1/2.

Numérations		au 37ème j. du t.	au 65ème j. du t.
Globules rouges		4.450.000	4.300.000
Globules blancs		8.100	8.200
Formule Blanche	Poly. Neutro.	56 %	55 %
	Poly. Eosino.	3 %	4 %
	Poly. Baso.	0 %	0 %
	Lymphocytes	40 %	40 %
	Monocytes	1 %	1 %

Sur le plan électrique on ne note qu'un très léger allongement de l'espace PR qui passe de 16 à 18/100° de seconde, ainsi qu'un allongement minime de l'espace QT qui passe de 34 à 36/100° de seconde.

Quant aux troubles de la repolarisation notés en regard du ventricule gauche, ils avaient déjà été observé à divers moments de l'évolution de sa maladie mitro-aortique, ils sont la conséquence de l'atteinte valvulaire et de la digitalisation permanente de cette patiente.

Conclusion : Excellent résultat s'étalant sur 352 jours avec une posologie de 600mg par jour.

Observation No. 8

Madame HUS ... Noémée, 49 ans, est une malade indemne de toute cardiopathie, présentant depuis plusieurs années des accès de tachycardie paroxystique, sur lesquels la Digitaline, la Quinidine sont restées inopérantes.

La Cardiorythmine semble être le médicament qui lui a le mieux réussi, mais en dépit d'un traitement régulièrement suivi, la malade présente depuis 5 mois deux à trois crises d'un quart d'heure à une heure tous les jours.

Nous décidons donc d'essayer le Disopyramide que nous lui prescrivons à raison de 3 gélules par jour.

Au bout de 8 jours la malade se sent mieux et n'a eu au total que trois crises minuscules. Les semaines suivantes l'augmentation des doses à 5 gélules par jour amène la disparition complète des crises et, dès le 51ème jour, la malade ramène la posologie à 3 gélules par jour, sans aucun inconvénient. Au 66ème jour du traitement la patiente se trouve en excellent état général, l'électrocardiogramme ne montre pas la moindre altération.

Durant tout ce traitement la patiente n'a ressenti aucun trouble digestif et la tension artérielle n'a pratiquement pas varié :

- . 16 - 8 avant traitement
- . 14 - 8 au bout de 8 jours
- . 16 - 9 au 14ème jour.

La surveillance électrique n'a montré aucun signe d'intolérance myocardique, pas de troubles de la repolarisation, pas d'allongement des temps de conduction. A noter seulement un allongement transitoire de l'espace QT qui est passé de 44 à 48/100° de seconde au 7ème jour du traitement mais a repris une durée normale lors des contrôles ultérieurs.

Les crises n'ont totalement disparu qu'avec 5 gélules par jour, mais au bout de 6 semaines, la patiente a pu se contenter de 3 gélules quotidiennes sans que cela provoque de nouvelles crises.

Conclusion : Résultat excellent à tous points de vue.

Observation No. 9

Madame GUI ... Lucienne, 55 ans, est une malade présentant depuis plusieurs mois des accès de tachycardie paroxystique, survenant à raison de 3 ou 4 crises par semaine, et durant chacun environ 1/2 heure.

La Natisédine a raréfié les crises mais ne les a pas arrêtées. C'est la raison qui l'amène à consulter. L'examen pratiqué en dehors de tout paroxysme ne montre aucune anomalie cardiaque, clinique, radiologique ou électrique. Il s'agit donc d'une véritable maladie de Bouveret que nous décidons de mettre au Disopyramide à raison de 4 gélules par jour.

Trois semaines plus tard la malade est enchantée car elle n'a pas eu la moindre crise depuis qu'elle est sous traitement, elle peut même courir sans aucune gêne alors qu'auparavant, le moindre effort déclenchait des troubles du rythme.

Nous décidons de poursuivre le traitement aux mêmes doses, mais la patiente ne voyant plus la nécessité de se soigner, abandonne le traitement au bout de six semaines.

Renseignements pris auprès du médecin de famille, nous apprenons que, malgré l'arrêt du médicament, les accès de tachycardie ne sont pas réapparus.

La tolérance a été parfaite pendant les trois semaines où nous avons pu suivre la malade. Le succès semble avoir survécu à l'arrêt du traitement et a été obtenu sans aucun médicament associé. La surveillance électrique n'a rien montré d'anormal : pas de troubles de la repolarisation, pas de troubles de conduction, à noter seulement un allongement de l'espace QT qui est passé de 36 à 40/100° de seconde.

Conclusion : Résultat excellent à tous points de vue.

Observation No. 18

Madame VER ... Marie-Louise, 21 ans 1/2 est une malade ayant accouchée deux mois auparavant et venant consulter pour des malaises à type de lipothymie. L'interrogatoire révèle que cette patiente présente en réalité, d'une part de véritables crises de tachycardie, durant une dizaine de minutes chacune et survenant n'importe quand et d'autre part, un fond de tachycardie permanente, mais variable, liée probablement à une très grande nervosité. Tous ces troubles sont apparus à la suite de son accouchement.

L'examen ne révèle aucun signe de lésion valvulaire, aucun signe de malformation cardiaque et l'électrocardiogramme nous montre un rythme sinusal, de fréquence très variable selon les moments : 70 dans certaines dérivations, et 95 dans d'autres.

Nous décidons donc de vérifier le métabolisme de base car cette patiente maigrit et d'instituer en attendant le résultat un traitement par le Disopyramide à la dose de 4 gélules par jour.

Huit jours plus tard, malgré le Disopyramide, bien pris à la dose indiquée, la malade a présenté de nouveaux accès de tachycardie et l'électrocardiogramme, enregistré en dehors d'une crise, montre un rythme sinusal à 125.

Le métabolisme de base a été mesuré sous Nembutal et montre une augmentation de 15%. Nous pensons de plus en plus à une hyperthyroïdie et demandons un bilan par l'Iode radio-actif.

Afin de ralentir un peu le rythme cardiaque, nous prescrivons de la Digitaline à raison de 10 gouttes par jour pendant 8 jours. Malgré ces doses élevées, le rythme reste à 95 ce qui rend la thyroïde encore plus suspecte.

La tolérance clinique a été excellente pendant les 8 jours du traitement et la patiente n'a ressenti aucun trouble particulier.

La surveillance électrique ne montre aucun signe d'intolérance myocardique. A noter seulement un discret allongement de QRS qui passe de 7 à 9/100° de seconde.

Observation No. 18

Madame VER ... Marie-Louise, 21 ans 1/2.

Quant aux troubles de repolarisation que l'on peut noter dans les différentes dérivations, ils ne sont probablement que la conséquence de la tachycardie.

Conclusion : Echeç du médicament dans cette forme de tachycardie hyperthyroïdienne.

Observation No. 20

Madame GAI ... Mauricette, 29 ans, est une malade venant consulter pour des accès de tachycardie paroxystique apparus depuis plusieurs mois et se reproduisant au rythme de 5 à 6 crises de 30 à 50 minutes chaque mois. La Natisédine, même à fortes doses, ne parvient pas à les enrayer.

L'examen ne montre aucun signe d'atteinte valvulaire, aucun signe d'asystolie et l'on ne trouve en fait qu'une grande nervosité sans participation thyroïdienne (métabolisme de base strictement normal).

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Dans un premier temps nous prescrivons ce médicament à raison de 500mg par jour pendant 18 jours. Il s'ensuit un arrêt immédiat des crises et la malade passe sans le moindre ennui le cap de ses règles pourtant toujours émaillé d'un ou deux accès particulièrement violents.

Laposologie est alors ramenée à 400mg par jour jusqu'au 46ème jour où nous décidons de remonter à 600mg quotidiens, la dernière période menstruelle ayant été marquée de trois petites crises de tachycardie de courte durée (quelques minutes à chaque fois).

Au 74ème jour du traitement la malade va bien mais a encore quelques troubles du rythme au moment de ses règles. Nous décidons de rester à la même posologie.

La patiente habitant hélas a plus de 30 kilomètres et ne disposant d'aucun moyen de communication, renonce au bénéfice du traitement et ne donne plus de ses nouvelles.

Il n'y a pas ici de résultat très probant. Certes, les crises se sont raréfiées et sont devenues moins longues et moins violentes, mais nous n'avons pas pu les faire disparaître totalement malgré l'adjonction de Librium pendant une longue période du traitement.

La nette recrudescence des crises au moment des règles donne à cette maladie de Bouveret une physionomie un peu particulière avec une note endocrinienne qui explique peut-être l'action modérée du médicament.

Observation No. 20

Madame GAI ... Mauricette, 29 ans.

La tolérance a néanmoins été parfaite d'un bout à l'autre du traitement . Nous n'avons noté aucun trouble digestif, ni trouble visuel. La tension artérielle est restée parfaitement stable :

- . 13 - 8 avant traitement
- . 13 - 8 au 18ème jour du traitement
- . 14 - 8 le 74ème jour.

Aucun retentissement sur la numération formule ainsi qu'en témoigne l'examen de sang pratiqué le 46ème jour du traitement :

- . globules rouges : 4.910.000
- . globules blancs : 6.500
- . polynucléaires neutrophiles 56
- éosinophile 1
- basophile 1
- . lymphocytes : 41
- . monocyte : 1

Electriquement, enfin, le médicament n'a pas eu d'action notable sur la conduction ou sur la morphologie des différents complexes.

Conclusion : Succès partiel du médicament sur une maladie de Bouveret à recrudescence cataméniale.

Observation No. 30

Monsieur LEF ... Eugène, 62 ans, est un malade diabétique, artérioscléreux et hypertendu, admis dans le Service pour une tachycardie apparue brutalement trois jours auparavant et entraînant un état d'angoisse marqué, et une dyspnée progressivement croissante avec râles de stase aux deux bases.

L'examen du patient, jusque-là non gêné par son cœur ne montre aucun signe d'atteinte valvulaire, mais révèle des signes d'athérome diffus sans manifestations coronariennes mais avec des artères dures et flexueuses, l'aorte notablement dilatée, et hypertrophie ventriculaire gauche électrique et radiologique.

L'électrocardiogramme enfin extériorise une tachycardie nodale moyenne à 160.

Nous décidons de traiter cette tachycardie par le Disopyramide à raison de 100mg toutes les 3 heures. Quatre heures après le début du traitement, le rythme se ralentit brutalement. Un électrocardiogramme enregistré à la 9ème heure montre un rythme sinusal à 90.

La posologie du Disopyramide est alors ramenée à 400mg par jour mais au bout de 24 heures, la survenue d'un flutter auriculaire nous oblige à arrêter le traitement.

L'administration de 40 gouttes de Digitaline en 24 heures rétablit le rythme sinusal qu'une digitalisation d'entretien permet de maintenir ensuite sans qu'il soit besoin de recourir de nouveau au Disopyramide.

Le retour du rythme à la normale n'a pas ici pu être objectivé par un tracé enregistré à la fin de l'accès tachycardique. La confirmation n'a été apportée que quelques heures plus tard. Néanmoins, le malade a fort bien perçu l'arrêt brutal de la crise à la 4ème heure du traitement et ce fait a été confirmé par l'infirmière qui est venue s'en assurer elle-même.

La survenue d'un flutter auriculaire 24 heures après l'arrêt de la crise ne doit pas tempérer ce succès thérapeutique. D'une part en effet ce nouvel incident s'est produit à un moment où la posologie du Disopyramide n'était plus que de 400mg par jour ; d'autre part, l'éclosion de troubles rythmiques

Observation No. 30

Monsieur LEF ... Eugène, 62 ans.

variés n'est pas exceptionnelle au décours d'un accès de tachycardie paroxystique ; enfin la célation rapide de ce flutter indique bien qu'il ne s'est pas agi d'une véritable complication.

La tolérance au produit a été excellente, pas de troubles digestifs, ni de troubles visuels, et à l'électrocardiogramme, aucun signe de toxicité myocardique.

Conclusion : Bon résultat sur un accès de tachycardie nodale.

Observation No. 31

Madame SIM ... Rose, 67 ans, est une malade présentant depuis l'âge de 25 ans, des accès de tachycardie paroxystique, survenant au rythme de 3 à 4 crises par an.

Depuis quelques mois, nette recrudescence de ces crises malgré un traitement régulier par la Cardiorythmine.

La survenue de 4 crises en 10 jours malgré l'adjonction de Natisédine dès la première crise, incite son médecin à nous l'adresser en consultation.

L'interrogatoire nous apprend que chacune de ces dernières crises a duré entre 10 et 20 heures, avec, à chaque fois :

- un rythme très régulier, au minimum à 160.
- une sensation lipothymique intense.

A l'examen nous ne constatons ni lésion valvulaire, ni de manifestations coronariennes, ni de signes d'asystolie, mais une pâleur très marquée derrière laquelle nous décelons une anémie à 3.500.000 globules rouges, que des examens ultérieurs permettront de rattacher à une énorme hernie hiatale.

Bref, c'est le tableau d'une maladie de Bouveret devenue soudainement très bruyante, peut-être en raison de la hernie hiatale et de l'anémie satellite.

Afin d'éviter une hospitalisation, nous prescrivons un traitement ambulatoire par le Disopyramide à doses lentement progressives :

- 2 gélules le 1er jour
- 3 gélules le 2ème jour
- 4 gélules les jours suivants.

La malade est revue cinq jours plus tard. Elle n'a pas présenté la moindre crise. La tolérance a été parfaite.

Cette malade étant de passage à Pontoise, et devant regagner Aix-en-Provence le jour même par avion, nous mettons un mot à son cardiologue, le Docteur Medvedowsky qui la prend en mains dès son arrivée et poursuit le même traitement aux mêmes doses.

Observation No. 31

Madame SIM ... Rose, 67 ans.

Un mois plus tard, le Docteur Medvedowsky nous avise que la patiente toujours soumise au Disopyramide, n'a pas eu le moindre accès de tachycardie et que la tolérance est excellente.

Quatre mois plus tard, un membre de sa famille venu en consultation, nous confirme qu'elle suit toujours régulièrement son traitement et qu'elle n'a plus de crises du tout.

Il s'agit ici d'un succès spectaculaire puisqu'à dose relativement faible, le médicament a coupé court aux manifestations d'une maladie de Bouveret fort ancienne sur laquelle tous les médicaments avaient échoué.

La tolérance a été excellente, et les manifestations d'intolérance digestive que l'on aurait pu craindre en raison de la hernie hiatale, ont été totalement absentes.

L'électrocardiogramme qui montrait avant traitement quelques troubles de repolarisation en regard du ventricule gauche comme cela peut se voir au décours d'un accès tachycardique, était rigoureusement normal au 5ème jour du traitement.

Conclusion : Excellent résultat dans le traitement préventif d'une maladie de Bouveret.

Observation No. 32

Monsieur ELI ... Pierre, 42 ans, est un malade présentant depuis des années des petits accès de tachycardie paroxystique survenant à un rythme variable allant de une crise par mois à une crise toutes les semaines. Aucune de ces crises n'avait jusqu'alors duré plus de 10 minutes.

Le malade nous est adressé à l'occasion d'un accès de tachycardie durant depuis déjà 8 heures.

Le soir de son entrée dans le Service nous constatons une bonne conservation de l'état général mais grande anxiété, l'examen ne montre aucun signe de cardiopathie organique et l'électrocardiogramme extériorise une tachycardie ventriculaire à 185.

200mg de Disopyramide absorbés en une seule prise rétablissent le rythme sinusal à 80 en 1 heure 45. Pendant les 10 heures suivantes, le patient reçoit 100mg de Disopyramide toutes les 2 heures. Un électrocardiogramme alors enregistré révèle un rythme sinusal absolument normal.

Durant son séjour à l'Hôpital, nous diminuons progressivement les doses de 600mg par jour pendant 48 heures à 400mg par jour les jours suivants, et devant l'absence de récurrence, nous le laissons sortir au 6ème jour avec une posologie de 300mg quotidiens. La réapparition de quelques petites crises de 1 à 2 minutes dans les jours suivant sa sortie de l'Hôpital nous fait remonter à 600mg quotidiens dès le 11ème jour et devant la survenue d'une grande crise de 7heures au 14ème jour, nous passons à 800mg.

La disparition des crises est alors complète et nous pouvons sans aucun ennui redescendre la posologie à 700mg à partir du 38ème jour et 600mg à partir du 80ème jour. Un contrôle effectué au 105ème jour montre un rythme toujours normal sans aucune altération des différents complexes.

Malgré quelques récurrences sous traitement, le succès est ici indéniable tant en ce qui concerne le traitement de la crise où le résultat a été rapide et même spectaculaire, qu'en ce qui concerne le traitement préventif où la prescription de doses élevées que nous permet la bonne tolérance, amène une disparition complète des crises pendant un temps suffisamment long pour avoir de la valeur.

Observation No. 32

Monsieur ELI ... Pierre, 42 ans.

Aucun signe d'intolérance n'a été noté ni pendant la période d'attaque où le malade a reçu 7 gélules en 12 heures, ce qui représente une posologie de 1.400mg par jour, ni pendant la période d'entretien où le malade est surtout resté à 800mg quotidiens pendant plusieurs semaines.

Deux contrôles sanguins effectués le 1er et le 6ème jour du traitement ne font ressortir aucune modification ainsi qu'en témoigne les résultats suivants :

Numérations		Au 1er j.	Au 6ème j.
Globules rouges		4.500.000	4.500.000
Globules blancs		12.000	11.000
Formule blanche	Poly. Neutro.	71 %	73 %
	Poly. Eosino.	0 %	1 %
	Poly. Baso.	1 %	0 %
	Lymphocytes	24 %	16 %
	Monocytes	4 %	10 %

La polynucléose neutrophile qui est ainsi mise en évidence est à mettre sur le compte d'une pneumopathie au long cours que des examens spécialisés multiples n'ont pas encore permis d'étiqueter (tuberculose ou cancer).

Observation No. 32

Monsieur ELI ... Pierre, 42 ans.

L'examen des différents tracés nous a un moment fait soulever le problème d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White en raison d'un espace PR très court (13/100° de seconde au 44ème jour) et d'un léger empâtement de la branche ascendante de R en D2-D3-V4-V5.

Aucune conclusion formelle ne peut être portée sur ce point, les signes étant vraiment trop discrets.

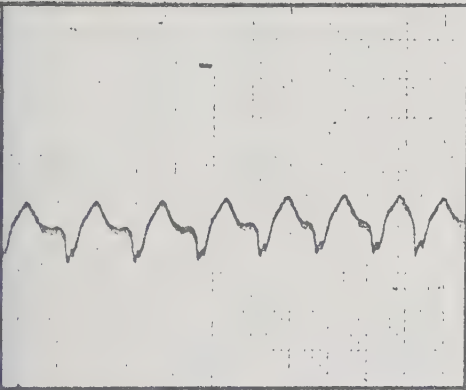
L'espace PR a d'ailleurs présenté des variations (de 16 à 13/100° de seconde) sans parallélisme avec la posologie du Disopyramide.

Les autres éléments n'ont pas varié de façon notable.

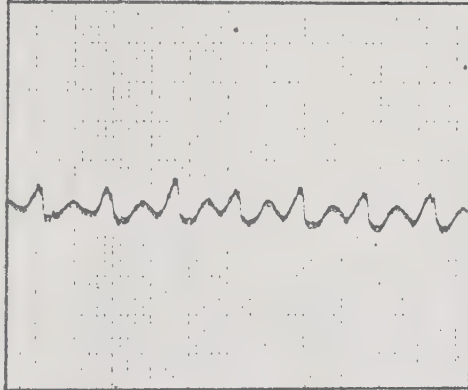
Conclusion : Excellent résultat dans le traitement d'une tachycardie ventriculaire en pleine crise. Disparition des crises grâce à un traitement permanent (600mg par jour).

Observation No. 32.

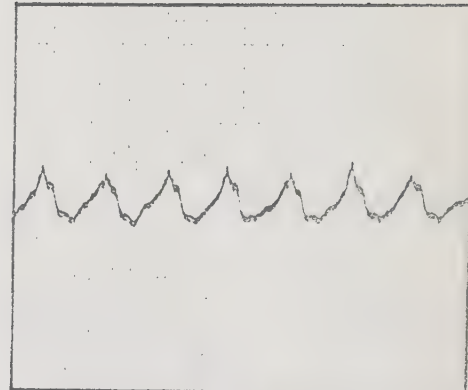
Monsieur ELI ..., Pierre, 42 ans.



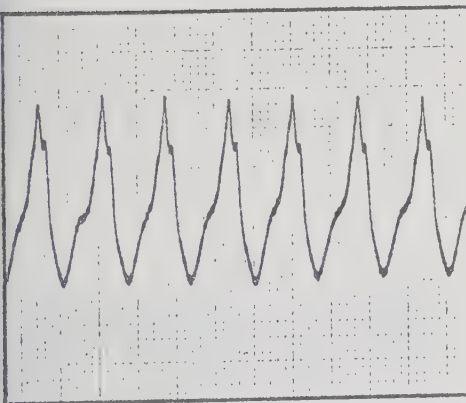
D 1



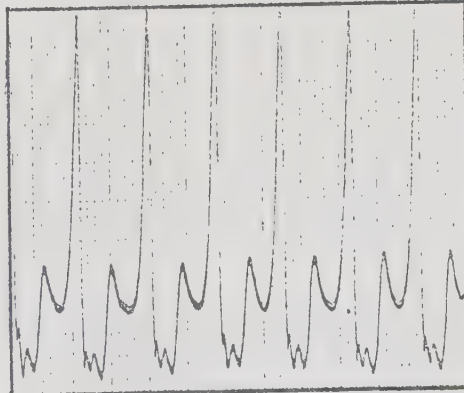
D 2



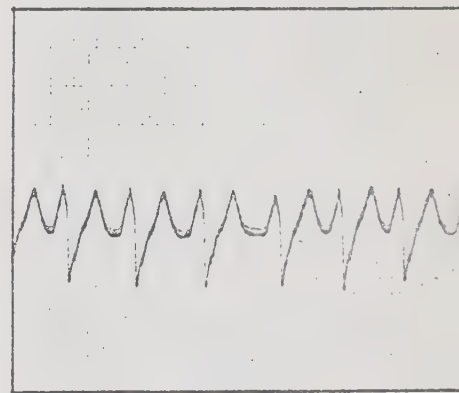
D 3



V 1



V 4



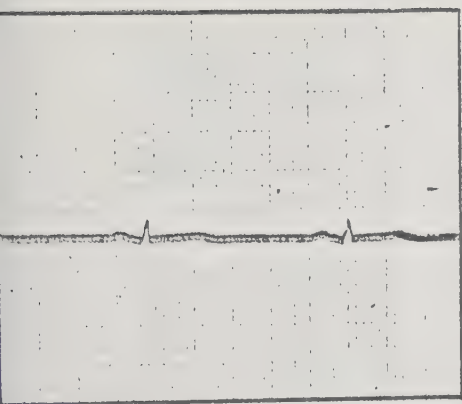
V 6

E.C.G. avant traitement

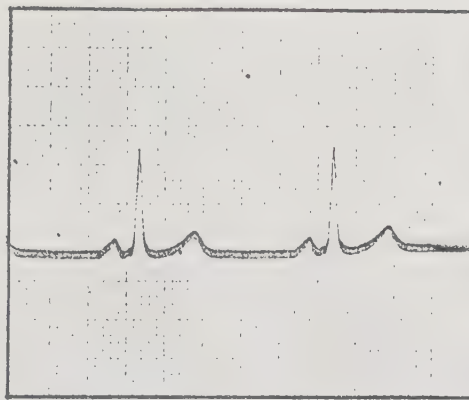
Accès de tachycardie paroxystique. Le tracé montre une tachycardie ventriculaire à 185.

Observation No. 32

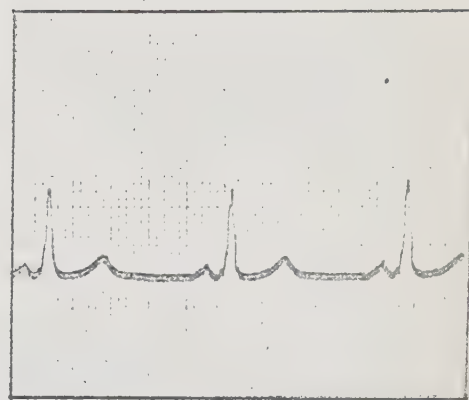
Monsieur ELI ... Pierre, 42 ans.



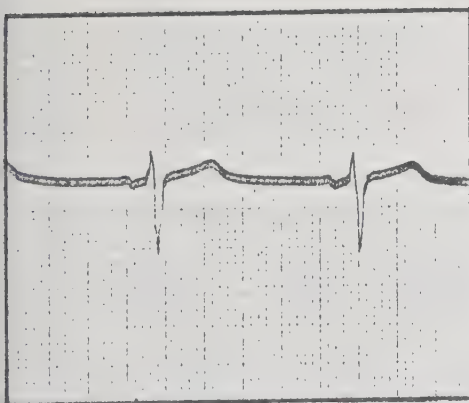
D 1



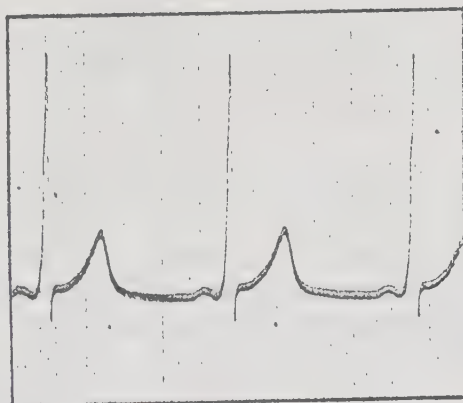
D 2



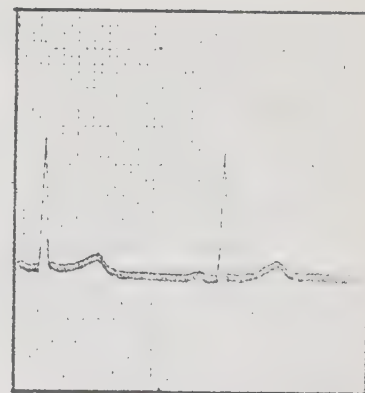
D 3



V 1



V 4



V 6

E.C.G. après 12 heures de traitement

Deux gélules de Disopyramide absorbées en une seule prise rétablissent le rythme sinusal à 80 en 1h45. Puis, la posologie est établie à raison d'une gélule toutes les deux heures. Au bout de 12 heures, le patient a reçu 7 gélules.

Observation No. 33

Madame COU ... Jeanne, 70 ans, est une malade de passage à Pontoise, admise d'urgence en pleine nuit pour une crise de tachycardie paroxystique survenue sans cause apparente alors qu'elle se mettait au lit et durant depuis plus de 4 heures.

A son entrée dans le Service nous constatons une bonne conservation de l'état général, une tension artérielle à 20 - 9, aucun signe d'atteinte valvulaire, aucun signe d'asystolie, aucun signe d'hyperthyroïdie. L'électrocardiogramme révèle une tachy-arythmie complète à 170. Du tracé, malheureusement enmené par la malade, et enregistré à l'aide d'un appareil de dépannage, ne nous restent que des fragments de D1 et V6.

200mg de Disopyramide administrés en une seule prise mettent fin à la crise en moins de 2 heures. Un électrocardiogramme enregistré quelques heures plus tard montre un rythme sinusal à 90 émaillé de quelques extrasystoles auriculaires en salves avec bloc de branche droit incomplet.

Le Disopyramide est alors poursuivi à raison de 800mg le premier jour, 400mg par jour les jours suivants en association avec de petites doses de Digitaline. les extrasystoles disparaissent rapidement, le rythme reste sinusal et la malade peut sortir le 10ème jour avec un traitement d'entretien de 400mg qu'elle suivra en province où elle habite.

Aucune nouvelle depuis sa sortie.

Nous avons là un succès particulièrement net dans le traitement curatif d'une crise de tachyarythmie complète paroxystique, malgré le terrain défavorable créé par l'âge.

La tolérance a été excellente d'un bout à l'autre du traitement, ni troubles digestifs, ni troubles visuels, et sur le plan électrique, remarquable stabilité du bloc de branche droit incomplet qui ne semble pas avoir été influencé à aucun moment par le médicament.

Conclusion : Excellent résultat dans le traitement curatif d'un accès de tachyarythmie paroxystique. Bon résultat semble-t-il dans la prévention des récidives (mais courte durée d'observation).

Observation No. 34

Madame HOR ... Véra, 33 ans, est une malade venant consulter pour des précordialgies sans rapport avec l'effort, capables de durer des heures et relevant d'une banale dystonie neuro-végétative, et des petits accès tachycardiques apparus depuis trois semaines environ, survenant 4 à 5 fois par jour et ne durant jamais plus de 5 à 10 minutes.

L'examen ne révèle ni signe de lésion valvulaire, ni signe d'asystolie, ni encore de signe d'hyperthyroïdie. Bref, tout est normal tant à l'auscultation, qu'à la radioscopie et à l'électrocardiogramme, hormis un petit bloc de branche droit incomplet sans grande valeur, avec quelques extrasystoles ventriculaires réalisant par moment des périodes de bigéminisme.

La malade est mise à la Neutraphylline-Aspirine-Phénobarbital pour ses précordialgies et au Disopyramide pour ses troubles du rythme.

Après 48 jours de traitement à la dose de 600mg de Disopyramide, les extrasystoles et le bigéminisme ont disparu, les crises de tachycardie qu'elle présentait surtout la nuit ont presque totalement disparu, et pendant la journée, la patiente ne note que quelques banales palpitations.

La posologie est alors ramenée à 500mg par jour jusqu'au 98ème jour, où un nouveau contrôle est pratiqué. Il n'y a plus le moindre trouble du rythme. Aussi, diminuons-nous encore les doses et passons à 400mg par jour.

Au 152ème jour, le résultat se maintient toujours sans ennui.

Le résultat est donc excellent tant sur les extrasystoles ventriculaires que sur les accès tachycardiques et sa persistance pendant 152 jours avec seulement 400mg en accroît encore la valeur.

La tolérance a été bonne. Il faut noter toutefois, l'existence de petits troubles visuels pendant les 8 premiers jours du traitement à la dose de 600mg par jour. Ces troubles limités à une discrète impression de flou à la lecture ont disparu d'eux-mêmes sans qu'il soit besoin de diminuer les doses, une sensation de bouche sèche, surtout marquée avec des doses de 500 et 600mg quotidiens.

Observation No. 34

Madame HOR ... Véra, 33 ans.

Sur le plan électrique enfin, aucun fait notable et le bloc de branche droit incomplet n'a pas été influencé par le médicament.

Conclusion : Excellent résultat au prix de petits troubles mineurs.

Observation No. 35

Monsieur MAU ... Charles, 61 ans est un malade ayant fait un infarctus antéro-septal 10 ans auparavant et admis d'urgence dans le Service pour une crise douloureuse thoracique intense et durant depuis 12 heures avec une tachycardie à 220, des vomissements bilieux, une chute tensionnelle à 7 - 3 et bruits du cœur très assourdis.

L'électrocardiogramme montre une tachycardie dont l'aspect ventriculaire est probablement réalisé par le bloc de branche droit connu depuis plusieurs années chez ce patient.

Nous installons d'emblée une perfusion d'Héparine et de Néosynéphrine, et administrons au patient 200mg de Disopyramide en une seule prise.

Une heure 45 plus tard, la tachycardie a cédé, le rythme est redescendu à 85 et la tension artérielle est remontée à 12 - 8.

L'électrocardiogramme enregistré à ce moment confirme le retour au rythme sinusal en extériorisant de nouveau le bloc de branche droit complet déjà connu, et révèle une extension de l'infarctus primitivement antéro-septal à la région antéro-latérale.

Le Disopyramide est alors administré à la dose de 800mg par jour pendant 48 heures après quoi la posologie est progressivement diminuée, 600mg jusqu'au 6ème jour, 400mg jusqu'au 16ème jour et 200mg jusqu'au 25ème jour, après quoi nous arrêtons.

Durant tout ce temps, le rythme est resté sinusal et l'arrêt du médicament ne s'est accompagné d'aucune rechute.

Le malade est finalement sorti un mois plus tard en excellent état, après quelques vicissitudes liées à la survenue d'une pneumopathie aiguë inter-courante.

Le Disopyramide s'est avéré ici particulièrement efficace pour restaurer le rythme sinusal au cours d'un accès de tachycardie probablement nodale lié à une récurrence d'infarctus. Tout s'est très bien passé malgré une altération considérable de l'état général et un collapsus qui commençait à être inquiétant.

Observation No. 35

Monsieur MAU ... Charles, 61 ans.

Il faut noter en outre la rapidité d'action du médicament puisque ce résultat a été obtenu en une heure 45.

La tolérance a été d'un bout à l'autre excellente. A noter seulement des pesanteurs gastriques avec quelques brûlures d'estomac qui ont rapidement disparu lorsque la posologie a été ramenée à 400mg par jour.

De plus la surveillance sanguine n'a montré aucun signe de toxicité vis-à-vis de la lignée blanche ou de la lignée rouge ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

Jours du traitement et posologie du Disopyramide	<u>Numération</u>		<u>Lignée blanche</u>				
	globules rouges	globules blancs	poly. neutro	poly. éosino.	poly. baso	lympho- cytes	mono- cytes
2ème j. - 800mg	4.600.000	9.600	74	1	0	20	5
4ème j. - 600mg	4.500.000	6.100	75	3	1	13	8
9ème j. - 400mg	5.000.000	5.600	73	0	1	18	8
19ème j. - 200mg	5.300.000	8.100	70	1	0	24	5
23ème j. - 200mg	4.800.000	5.400	79	0	0	10	11
25ème j. - 200mg	4.600.000	8.200	77	2	0	18	3
Rien depuis 7 j.	4.200.000	6.200	67	1	0	22	10
Rien depuis 11 j.	4.200.000	5.800	70	2	1	22	5

Observation No. 35

Monsieur MAU ... Charles, 61 ans.

Sur le plan électrique, le médicament n'a provoqué aucun changement dans le bloc de branche droit, dans l'évolution de l'infarctus, et dans la largeur des différents complexes.

Conclusion : Excellent résultat sur une tachycardie nodale au cours d'un infarctus.

Observation No. 36

Monsieur BLE ... Raymond, 50 ans, est un malade indemne de toute cardiopathie organique mais présentant depuis un an environ des troubles du rythme à répétition, réalisant des accès de tachycardie d'une dizaine de minutes, survenant 3 à 4 fois par jour, quels que soient les traitements prescrits. La Natisédine, les tranquillisants n'ont apporté aucune amélioration et ce patient nous est envoyé dans le but de voir s'il n'existe pas une explication cardiaque organique à ces ennuis.

L'examen est totalement négatif, le cœur est de volume normal et la tension artérielle est à 16 - 8.

A l'électrocardiogramme : rythme sinusal, sans aucune anomalie.

Nous mettons ce malade au Disopyramide à la dose de 5 gélules par jour. Huit jours plus tard, tous les accès de tachycardie ont disparu et le malade ne ressent plus la moindre gêne dans la région cardiaque. Il ajoute même que depuis qu'il est à ce traitement, il dort beaucoup mieux !

Revu le 21 ème jour et soumis depuis le début du traitement à la même posologie de 500mg par jour, le patient n'a plus le moindre trouble.

Ce malade hélas fantaisiste et indocile, ne donne plus de ses nouvelles. Nous savons néanmoins par son médecin traitant qu'il a encore poursuivi son traitement pendant trois semaines environ grâce au petit stock que nous lui avions confié. Puis comme tout allait bien, il a pensé qu'il était inutile de continuer.

Il s'agit sans aucun doute d'un succès car la disparition des crises a été immédiate, alors que tous les médicaments prescrits jusqu'alors s'étaient avérés inopérants. Le maintien du résultat pendant les six semaines du traitement, confère à ce succès une réelle valeur.

La tolérance tant clinique qu'électrique a été excellente d'un bout à l'autre.

Conclusion : Excellent résultat.

Observation No. 37

Madame ANG ... Reine, 45 ans est une malade présentant depuis un à deux ans des accès de palpitations survenant pratiquement tous les jours et même jusqu'à 10 fois par jour, durant chaque fois 15 à 20 secondes mais parfois un peu plus, et s'accompagnant d'une angoisse fort désagréable. La Natisédine prescrite il y a un an pour la même raison n'a pas apporté d'amélioration appréciable.

A l'examen nous notons une petite obésité, une tension artérielle à 15 - 8, et un cœur normal a tout point de vue mais avec un rythme assez instable en raison d'une grande nervosité.

Nous conseillons à son médecin traitant de la faire maigrir un peu et la mettons de notre côté au Disopyramide à raison de 500mg pro die.

Au 17ème jour du traitement, disparition complète des troubles du rythme dès l'instauration du traitement et cela malgré un traitement intensif à l'extrait thyroïdien et au Lasilix prescrit par son médecin traitant pour la faire maigrir (elle a perdu 3 kg 500).

Au 52ème jour le succès se maintient toujours de façon aussi nette. A signaler seulement une petite crise survenue alors qu'elle était en voyage et démunie de Disopyramide depuis 8 jours.

Durant les semaines suivantes, le cœur reste parfaitement calme, mais apparaissent des céphalées que la patiente attribue au traitement. Elle arrête d'elle-même le médicament et les maux de tête disparaissent. Craignant cependant une récurrence tachycardique, elle reprend le traitement au bout de 6 jours, seulement à la dose de 300mg.

Au 86ème jour les céphalées sont réapparues.

N'étant plus gênée par son cœur, la malade préfère arrêter le traitement. Nous ne l'avons pas revue depuis.

L'action du médicament a été ici particulièrement évidente puisque dès le premier jour du traitement, les troubles du rythme ont totalement disparu.

La petite récurrence survenue lors d'un arrêt thérapeutique montre bien que l'amélioration est la conséquence du traitement.

Observation No. 37

Madame ANG ... Reine, 45 ans.

La tolérance a été parfaite au début. La survenue de céphalées semble bien par contre devoir être mise sur le compte du produit. Leur disparition à l'arrêt du médicament, puis leur réapparition à la reprise du traitement, consituent une forte présomption. Le mécanisme de cette intolérance demeure obscur.

Sur le plan électrique par contre les divers contrôles pratiqués révèlent une excellente tolérance myocardique.

Conclusion : Succès indéniable sur les accès de tachycardie, mais apparition de maux de tête après deux mois de traitement ce qui entraîne l'abandon de la thérapeutique.

Observation No. 40

Monsieur COO ... Lucien, 60 ans, est un malade venant consulter pour des accès de tachycardie apparus depuis environ 6 mois, survenant 2 à 3 fois par semaine, durant chaque fois 5 à 10 minutes, ne se produisant pratiquement que la nuit, lorsqu'il est au lit, vers 5 ou 6 heures du matin.

A l'examen nous constatons un cœur normal tant à l'auscultation, qu'à la radioscopie et à l'électrocardiogramme, de petits signes d'artériosclérose avec tension artérielle à 17 - 8, aucun signe d'atteinte valvulaire ou coronarienne, une grande nervosité.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Le Disopyramide prescrit à la dose de 500mg pro die provoque dès le 2ème jour des gastralgies tenaces et le 3ème jour des vomissements avec inappétence totale.

Le malade revu le 5ème jour ne veut plus entendre parler de ce médicament.

L'examen ne montre rien d'anormal au niveau du foie ou de la région épigastrique. L'interrogatoire ne révèle aucun passé digestif.

Le malade se refusant de tenter une contre-épreuve, nous abandonnons le traitement. Nous n'avons pas de nouvelles depuis.

Il semble bien ici que le médicament n'ait pas été supporté. Une banale coïncidence ne paraît guère probable. Mais, comme nous n'avons jamais eu pareille intolérance, nous pensons à la possibilité d'une sensibilité particulière et individuelle.

Conclusion : Echec par intolérance.

Observation No. 42

Madame JOH ... Kgerstin, 41 ans, est une malade présentant des accès de tachycardie paroxystique apparue il y a 20 ans, mais survenant depuis quelques mois au rythme de 2 à 3 crises par semaine, durant chaque fois de 1 à 4 heures et obligeant parfois la malade à s'aliter.

L'examen ne révèle ni signe de cardiopathie organique, ni signe d'asystolie, ni signe d'hyperthyroïdie. Tout au plus note-t-on sur le tracé électrique une image de bloc de branche droit incomplet assez atypique d'ailleurs. Nous décidons d'essayer le Disopyramide sans aucun autre médicament.

La prescription du Disopyramide à raison de 300mg par jour la première semaine, 400mg par jour la deuxième semaine et 500mg par jour les semaines suivantes n'apporte qu'une amélioration discrète portant essentiellement sur la violence des crises qui s'amenuise un peu.

Le passage à 600mg de Disopyramide quotidiens n'apportant rien de plus, nous décidons de monter à 700mg pro die dès le 32ème jour. Les crises disparaissent alors totalement.

Le retour à 600mg au 42ème jour du traitement n'entraîne que deux toutes petites crises en 20 jours.

Au 61ème jour, l'apparition d'une fatigue assez marquée et d'une amaigrissement de 2 kgs avec à la numération formule une leucopénie à 3.300 nous conduit à baisser la posologie à 500mg pro die.

Au 94ème jour, les crises restant exceptionnelles, nous descendons à 400mg.

La patiente se maintient à la même dose depuis cette date, et au 196ème jour un bilan complet nous révèle que la malade ne se sent plus fatiguée, qu'elle a repris son poids normal depuis l'expulsion médicamenteuse d'un ténia, et que son cœur enfin reste assez calme, puisqu'elle n'a présenté que 4 crises tachycardiques peu violentes en 3 mois et demi.

Observation No. 42

Madame JOH ... Kgerstin, 41 ans.

L'amélioration n'est ici que partielle et il nous a fallu attendre une posologie de 700mg par jour pour faire disparaître les accès de tachycardie.

Le résultat final n'est toutefois pas négligeable puisqu'avec 4 gélules par jour, les crises sont devenues bien moins fréquentes et moins fortes.

La tolérance a été bonne dans l'ensemble. La fatigue, l'amaigrissement et la leucopénie nous ont certes un moment inquiétés. Nous ne croyons pas cependant que le médicament puisse en être responsable car ces signes ont disparu sans que nous arrêtions le traitement, leur disparition semble avoir coïncidé avec l'expulsion du ténia. La numération formule notamment montre une évolution rassurante ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

Numération		au 60ème jour (600mg)	au 190ème jour (400mg)
Globules rouges		4.150.000	4.450.000
Globules blancs		3.300	6.100
Formule blanche	Poly. Neutro.	64 %	60 %
	Poly. Eosino.	10 %	5 %
	Poly. Baso.	0 %	1 %
	Lymphocytes	21 %	12 %
	Monocytes	5 %	22 %

La surveillance électrique ne montre aucun fait susceptible de retenir l'attention. Pas d'incidence notamment sur le bloc de branche incomplet droit.

Conclusion : Amélioration partielle, mais cependant non négligeable.

Observation No. 43

Madame DUR ... Marcelle, 60 ans, est une malade traitée depuis plusieurs mois par un neuro-psychiatre pour des troubles neuro-végétatifs à type de vertiges, maux de tête, lipothymies, palpitations, enfin, prenant 3 à 4 fois par jour l'aspect de véritables crises de tachycardie paroxystique notamment vers midi et lorsqu'elle se met au lit.

Vertiges et maux de tête ont bien réagi au traitement anxiolytique mais il n'en est pas de même des autres troubles pour lesquels le psychiatre demande notre avis.

A l'examen nous notons une tension artérielle à 15 - 8, un cœur normal tant à l'auscultation, qu'à la radio et à l'électrocardiogramme. A signaler seulement un fond de tachycardie permanente au voisinage de 100.

Aucun signe de la lignée thyroïdienne et métabolisme de base normal.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Le Disopyramide, d'abord prescrit à la dose de 500 puis 600mg par jour, entraîne en 14 jours une nette diminution de la violence et de la fréquence des crises.

Le passage à 800mg du 15ème au 59ème jour, entraîne une nouvelle régression des accès tachycardiques qui ne surviennent plus que tous les 4 ou 5 jours et, exception faite d'une crise plus violente que les autres, restent dans l'ensemble très discrets.

Le retour à 700mg, puis 600mg quotidiens, s'effectue sans ennuis.

Au 149ème jour, la patiente ne présentant plus ni palpitations, ni crises de tachycardie, depuis près de 3 mois, nous ramenons la posologie à 500mg. Tout se passe d'abord très bien mais au bout de 2 mois, les accès de tachycardie réapparaissent au lit.

Disposant néanmoins d'un stock de médicament suffisamment important, la malade ne vient nous revoir qu'au 265ème jour, et devant cette rechute nous remontons la posologie à 800mg par jour.

Observation No. 43

Madame DUR ... Marcelle, 60 ans.

Quinze jours plus tard, les crises semblent à nouveau diminuer. En accord avec nous, le psychiatre décide de reprendre un traitement anxiolytique tout en conservant le Disopyramide.

La réapparition des crises sous traitement ne doit pas à notre avis être considérée comme un échec du médicament, mais comme la conséquence d'une posologie insuffisante. Nous en voulons pour preuve l'absence quasi totale de crises et de palpitation entre le 15ème et le 230ème jour, c'est-à-dire pendant les 7 mois où la posologie a été de 600mg ou plus.

Le retour à 800mg au 265ème jour semble d'ailleurs avoir déjà renversé la vapeur.

L'existence d'un terrain anxieux confère sûrement encore plus de valeur au résultat obtenu.

La tolérance a en tous cas été parfaite d'un bout à l'autre du traitement sauf pendant les 15 premiers jours où la patiente accusait quelques gastralgies dont l'interrogatoire nous a révélé la cause : le médicament était absorbé sans sa capsule après dissolution de la poudre dans un verre d'eau. L'absorption correcte du produit a mis fin à cet ennui.

Du point de vue électrique, aucun fait saillant, les divers contrôles pratiqués n'ayant pas montré la moindre altération du tracé sous l'influence du produit.

Conclusion : Très bon résultat durant les 7 mois où la posologie a été égale ou supérieure à 600mg.

Observation No. 47

Madame LEN ... Aurélie, 55 ans, est une malade admise dans le Service pour un accès de tachycardie durant depuis plus de 10 heures.

A l'examen nous notons une bonne conservation de l'état général, aucune stase pulmonaire ou périphérique, pas de collapsus ni de signes coronariens, mais une légère angoisse avec dyspnée au moindre mouvement.

L'électrocardiogramme par contre, révèle une tachyarythmie à 230 avec élargissement important des complexes rapides qui atteignent 11/100° de seconde en D1 et D2, et empâtement important du pied de l'onde R suggérant un syndrome de Wolff-Parkinson-White dont un électrocardiogramme enregistré 8 ans auparavant, nous apporte la confirmation.

Une thérapeutique anticoagulante est aussitôt mise en route et le Disopyramide prescrit à raison de 100mg toutes les 3 heures.

Douze heures plus tard l'état de la malade est transformé, l'électrocardiogramme montre le retour du rythme normal à 75 avec sur le tracé, les éléments d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White absolument typique.

Nous décidons d'étudier les variations de ce syndrome sous l'influence du Disopyramide, de l'abstention thérapeutique, de l'Hydroquinidine en pure perte d'ailleurs car ni le Disopyramide à la dose de 1100mg par jour, ni la Quinidine à la dose de 900mg par jour, ni l'arrêt de tout traitement n'apportent la moindre modification aux divers éléments du syndrome.

Finalement la malade est remise au Disopyramide à raison de 300mg par jour, et quitte le service au bout de 2 semaines.

Le succès se maintient depuis maintenant 259 jours sans aucune rechute avec la même posologie de 300mg de Disopyramide par jour.

La rapidité d'action du médicament dans le traitement de cette tachyarythmie élevée doit être notée : le trouble du rythme a cédé en une nuit avec, au total, 3 gélules de Disopyramide.

Observation No. 47

Madame LEN ... Aurélie , 55 ans.

L'action du médicament sur le syndrome de Wolff-Parkinson-White méritait d'être étudiée et comparée à celle de la Quinidine dont on sait qu'elle fait parfois disparaître la pré-excitation. Dans le cas présent, aucun des deux médicaments n'a pu influencer sur le syndrome, qui s'est comporté de façon identique dans les deux cas.

Cette inefficacité vis-à-vis du syndrome de Wolff-Parkinson-White ne saurait minimiser l'efficacité du Disopyramide dans le traitement des paroxysmes engendrés par ce syndrome.

La tolérance a été d'un bout à l'autre excellente et la tension artérielle, qui était à 10 - 6 à l'entrée, était au même niveau à la sortie.

Conclusion : Excellent résultat sur une tachyarythmie complète paroxys-tique apparue chez une malade porteuse d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Maintien du résultat depuis 259 jours avec 300mg pro die.

Observation No. 48

Madame COT ... Germaine, 39 ans, est une malade présentant des crises de tachycardie paroxystique apparues il y a un an 1/2, jusque là peu fréquentes, mais survenant depuis trois mois au rythme de 2 à 3 crises d'un quart d'heure chaque jour.

A l'examen nous notons un cœur normal sans aucun signe d'atteinte valvulaire avec toutefois à l'électrocardiogramme un bloc de branche droit incomplet, aucun signe d'hyperthyroïdie, mais des signes évidents de spasmophilie avec un signe de Chvostek bilatéral, et un signe de Trousseau évident après 5 minutes de compression au brassard ; malgré ce tableau, plus endocrinien que cardiaque, nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Sous l'action du médicament prescrit à la dose de 600mg par jour, les crises s'espacent franchement et ne surviennent plus que deux fois par semaine.

Cette amélioration se maintient depuis maintenant 94 jours.

L'amélioration n'est ici que partielle puisque les crises quoique bien moins fréquentes, n'ont en réalité pas totalement disparu.

Une posologie plus élevée eut peut-être amené un succès complet. Nous avons cependant préféré ne pas dépasser la dose de 600mg par jour car il s'agissait d'un traitement ambulatoire, le terrain neurotonique et spasmophile nous faisait craindre la possibilité de réactions imprévisibles aux fortes doses, la patiente enfin signalait l'apparition de pesanteurs gastriques et de petits troubles visuels que des posologies plus fortes eussent rendus certainement plus gênants.

Le résultat est tout de même finalement appréciable et l'on peut se demander si la persistance de quelques crises n'est pas due à la spasmophilie.

La tolérance clinique a quand même été bonne et les petits troubles digestifs et visuels signalés plus haut sont demeurés extrêmement discrets.

Observation No. 48

Madame COT ... Germaine, 39 ans.

La surveillance électrique ne fait ressortir qu'un léger allongement de l'espace QT qui passe de 40 à 44/100° de seconde. Aucun retentissement sur le bloc de branche droit incomplet.

Conclusion : Net espacement des crises dont la fréquence passe de 3 par jour à 2 par semaine, avec 600mg par jour.

Observation No. 49

Madame ABE... Catherine, 55 ans, est une malade obèse et hypertendue présentant depuis près de 10 ans des accès de tachycardie paroxystique survenant au rythme de 1 crise par mois environ.

A chaque fois, il s'est agi de crises violentes et prolongées durant jusqu'à 12 et même 36 heures. Divers tracés, enregistrés au moment des crises ont montré qu'il s'agissait d'une tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire.

La prescription de Natisédine, d'Hydroquinidine ou de Cardiorythmine n'a apporté aucune amélioration et depuis environ 6 mois, les crises deviennent plus fréquentes, se reproduisant 2 et 3 fois par mois avec, à chaque fois, un tableau véritablement dramatique (chute tensionnelle importante - pâleur - sueurs - nausées). Et c'est pour cette raison que son médecin nous l'adresse.

A l'examen nous ne constatons ni signe d'atteinte valvulaire, ni signe d'asystolie, ni manifestation coronarienne, mais une hypertension à 20 - 9 avec à l'électrocardiogramme bradycardie sinusale à 45, bloc de branche droit incomplet, lésion sous endocardique antéro-latérale témoignant d'une sclérose vasculaire et myocardique non négligeable.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Le Disopyramide est d'abord prescrit à la dose de 400 mg pendant 22 jours au cours desquels aucune crise ne survient. La persistance de quelques palpitations nous incite néanmoins à augmenter un peu la posologie.

Pendant les 3 semaines suivantes, la malade reçoit donc 500mg par jour et présente durant ce temps trois petites crises d'une demi-heure. Nous passons à 600mg.

Maintenue à cette dose jusqu'au 192ème jour, la patiente n'a pas présenté une seule grande crise. On note seulement de petits accès tachycardiques de un quart d'heure environ. La posologie est à cette date ramenée à 500mg.

Au 269ème jour, la malade n'a présenté qu'une crise un peu forte survenue alors qu'elle avait oublié de prendre son médicament depuis 8 jours.

Observation No. 49

Madame ABE ... Catherine, 55 ans.

L'efficacité du médicament ne fait ici aucun doute puisque les grandes crises ont totalement disparu et que la seule récurrence observée s'est produite à l'occasion d'un arrêt thérapeutique intempestif.

Cette rechute indique bien que le trouble du rythme n'est contenu que grâce au traitement.

La tolérance a été parfaite d'un bout à l'autre du traitement ; aucun trouble digestif, aucun trouble visuel, aucune modification de la tension artérielle qui oscille entre 20 - 9 et 17 - 8 selon les moments, aucun amaigrissement et malgré nos conseils diététiques, la malade a encore pris 2kgs sous traitement.

La surveillance électrique ne montre aucune modification du tracé sous l'influence du médicament, notamment pas de retentissement sur le bloc de branche droit incomplet.

Conclusion : Très bon résultat.

Observation No. 50

Madame JAM ... Marie-Thérèse, 39 ans, est une malade indemne de toute cardiopathie organique, présentant depuis trois mois des crises de tachycardie de 5 à 30 minutes chaque fois survenant n'importe quand mais essentiellement la nuit et se répétant parfois plusieurs nuits de suite et même jusqu'à 2 à 3 fois par nuit.

A l'examen nous constatons un léger embonpoint, une tension artérielle à 13 1/2 - 8, un cœur normal tant à l'auscultation, qu'à la radioscopie et à l'électrocardiogramme, aucun signe d'hyperthyroïdie. Il s'agit donc certainement d'une véritable maladie de Bouveret. Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Le Disopyramide prescrit à raison de 600mg quotidiens pendant les 4 premiers jours, puis à raison de 500mg par jour du 5ème au 80ème jour, entraîne une disparition complète des crises. La posologie est alors ramenée à 400mg.

Au contrôle du 101ème jour, il n'y a eu qu'un minuscule accès de 5 minutes depuis le passage à 400mg quotidiens.

Le médicament a été ici immédiatement efficace et les crises tachycardiques pourtant nombreuses jusque là, ont totalement disparu sans qu'il soit besoin de dépasser la posologie de 600mg par jour.

Le maintien du résultat depuis 101 jours avec seulement 400mg par jour, confère à ce succès une réelle valeur.

La tolérance a été bonne dans l'ensemble. La malade signale seulement une impression de mauvais goût dans la bouche à la dose de 600mg par jour.

La surveillance électrique ne montre aucune modification de la courbe à quelque moment que ce soit.

Conclusion : Excellent résultat.

Observation No. 54

Madame PAT ... Odette, 38 ans est une malade présentant une maladie de Crouzon et venant consulter pour des crises de palpitations apparues depuis environ six mois, survenant presque exclusivement la nuit, trois ou quatre fois par semaine, la réveillant vers 3 heures du matin et durant chaque fois une dizaine de minutes.

Il semble qu'au cours de ces crises, le rythme cardiaque atteigne au moins 120.

La Natisédine qui lui a été prescrite l'a un peu améliorée mais n'a pas réussi à faire disparaître les troubles.

A l'examen nous notons un cœur normal tant à l'auscultation qu'à la radio et à l'électrocardiogramme, sauf un banal bloc de branche droit incomplet, une tension artérielle à 15 - 10, aucun signe d'hyperthyroïdie. Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Le médicament prescrit à la dose de 500 mg par jour, entraîne la disparition complète des crises dès le 10ème jour du traitement.

Le traitement est alors poursuivi pendant 200 jours. Durant tout ce temps pas la moindre palpitation bien que la posologie ait été ramenée à 400mg par jour à partir du 49 ème jour et à 300mg par jour à partir du 119ème jour.

Ne ressentant plus le moindre trouble au 200ème jour, la patiente arrête d'elle-même le traitement moyennant quoi les crises réapparaissent au bout d'un mois au rythme de 2 ou 3 petites crises nocturnes chaque semaine.

L'action du médicament est ici particulièrement démonstrative malgré la modicité des doses utilisées. Et la récurrence survenue à l'arrêt du traitement montre bien que l'amélioration obtenue était due à la prescription régulière du Disopyramide.

La tolérance du produit a été parfaite d'un bout à l'autre du traitement, pas de troubles digestifs, ni visuels.

La surveillance électrique ne montre aucune altération du tracé.

Conclusion : Excellent résultat pendant les 200 jours du traitement avec une posologie de 300 à 500mg par jour.

Observation No. 57

Madame THE ... Madeleine, 40 ans, est une malade présentant depuis des années des accès de tachycardie paroxystique survenant de façon très irrégulière, se reproduisant à certaines périodes 2 à 3 fois par semaine puis restant volontiers plusieurs semaines sans se manifester.

La malade nous est montrée dans les suites immédiates d'un accouchement en raison de la survenue de 4 crises en 8 jours, ayant duré chacune un quart d'heure environ.

A l'examen nous constatons un cœur normal à tous points de vue, une tension artérielle à 13 - 7, et aucun signe d'hyperthyroïdie. Il s'agit donc certainement d'une maladie de Bouveret sur laquelle nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Dès l'instauration du traitement par le Disopyramide prescrit à raison de 500mg par jour, les crises de tachycardie disparaissent et au bout de 14 jours, la posologie est ramenée à 400mg.

Il s'ensuit un retour des accès de tachycardie et au 50ème jour nous décidons de passer à 600mg par jour.

Depuis cette date, la patiente n'a plus présenté une seule crise malgré la posologie ramenée à 500mg à partir du 100ème jour et bien que nous en soyions maintenant à 113 jours d'observation.

La durée d'observation, la fréquence des crises avant traitement, la petite récurrence survenue lorsque la posologie a été ramenée à 400mg, permettent d'affirmer que le résultat obtenu est bien dû à l'action du médicament. Il s'agit donc d'un succès.

La tolérance a été excellente pendant toute la durée du traitement. A signaler seulement une impression de sécheresse de la bouche.

La surveillance électrique ne fait ressortir qu'un discret allongement de QT qui passe de 36 à 40/100° de seconde.

Conclusion : Excellent résultat puisque les crises disparaissent sous 500mg quotidiens de Disopyramide et que ce résultat se maintient depuis 113 jours.

Observation No. 59

Madame FOU ... Germaine, 41 ans, est une malade présentant depuis l'âge de 13 ans des crises de tachycardie paroxystique pouvant durer jusqu'à 40 heures consécutives, survenant de façon sporadique jusqu'à ces dernières années où leur fréquence est allée en augmentant pour atteindre une crise par mois environ presque toujours dans la période immédiatement pré-menstruelle.

Il s'agit à chaque fois de crises particulièrement typiques, à début et fin brutaux, avec souvent une polyurie très marquée lors du paroxysme.

Quinidine, Digitaline, prescrites à très fortes doses, tant au cours d'en dehors des crises, n'ont jamais apporté le moindre résultat et l'une de ces crises a même nécessité le recours à l'Acétylcholine intra-veineuse.

A l'examen nous ne notons pas de lésion valvulaire, une tension artérielle à 14 - 8, un cœur strictement normal en dehors d'un petit bloc de branche droit incomplet, aucun signe clinique d'hyperthyroïdie, mais métabolisme de base à + 13%.

Le Disopyramide même à la dose de 800mg par jour, n'évite pas la survenue de plusieurs grandes crises tachycardiques, et durant les 236 jours d'observation, les crises se manifestent presque chaque mois au moment des règles.

L'une de ces crises particulièrement violente au 39ème jour du traitement sous 600mg quotidiens de Disopyramide, a même entraîné l'hospitalisation dans le Service. Il s'agissait d'une tachycardie nodale à 130 que le Disopyramide prescrit à raison de 100mg toutes les deux heures, n'a pu faire céder qu'au bout de 12 heures de traitement.

L'efficacité du médicament semble avoir été nulle dans ce cas, tout comme celle de la Quinidine et de la Digitaline que la patiente avait déjà utilisées.

La tolérance a néanmoins été bonne à tout moment, et la patiente n'a signalé qu'un certain degré de sécheresse de la bouche aux doses supérieures à 500mg par jour.

Observation No. 59

Madame FOU ... Germaine, 41 ans.

La surveillance électrique ne montre aucun signe de toxicité myocardique du produit. Pas d'incidence notamment sur le bloc de branche droit incomplet.

Conclusion : Echec du médicament malgré une posologie de 800mg par jour.

Observation No. 60

Madame TIZ ... Laurence, 60 ans, est une malade indemne de toute cardiopathie organique, présentant chaque jour depuis un an environ, 3 à 4 crises tachycardiques violentes d'une dizaine de minutes chaque fois.

A l'examen nous notons un cœur normal à tous points de vue sauf un petit bloc de branche droit incomplet à l'électrocardiogramme, une tension artérielle à 15 - 8, aucun signe d'hyperthyroïdie.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Le Disopyramide prescrit d'abord à raison de 500mg puis 600mg par jour diminue un peu la durée et la fréquence des crises qui n'apparaissent plus que deux fois par jour.

Le passage à 800mg à partir du 51ème jour provoque une anorexie et une soif intense et la malade ramène d'elle-même la posologie à 600mg au bout d'une semaine.

Au 85ème jour du traitement avec toujours 600mg de Disopyramide pro die, la patiente ne présente plus qu'une crise de 1 à 2 minutes chaque jour.

La poursuite du traitement à la même dose, avec adjonction de 15mg de Librium chaque jour, entraîne en 8 jours la disparition des crises, et au 118ème jour, la malade se sentant nettement mieux, la posologie du Disopyramide est ramenée à 500mg pro die tandis que le Librium est poursuivi à la même dose.

Au 216ème jour, la patiente n'a toujours pas eu la moindre crise.

Le succès du médicament n'est pas niable mais il semble que son efficacité ne se soit pleinement manifestée qu'après adjonction du Librium.

La malade accusant après 4 mois de traitement un amaigrissement de 4 kgs, nous nous sommes demandés si le médicament pouvait en être la cause. Nous ne le croyons pas car il n'y avait pas d'inappétence, la numération formule et les tests hépatiques n'ont rien montré qui témoigne d'une toxicité sanguine ou hépatique, une reprise de l'interrogatoire nous a permis d'établir que la patiente maigrissait depuis déjà plusieurs mois avant de commencer le traitement.

Observation No. 60

Madame TIZ ... Laurence, 60 ans.

Nous n'avons d'ailleurs aucune explication pour cet amaigrissement qui est resté mystérieux (métabolisme de base normal ; à la radiographie : image thoracique normale - pas de parasites dans les selles).

La tolérance semble donc avoir été bonne : seules ont été notées une anorexie, une grande sécheresse de la bouche à la dose de 800mg par jour.

La surveillance électrique ne montre aucun retentissement du médicament sur le tracé. Le bloc de branche droit incomplet est demeuré identique à lui-même pendant tout le traitement.

Conclusion : Bon résultat à la dose de 600mg, puis 500 mg par jour. Renforcement de cette activité par le Librium.

Observation No. 62

Monsieur CAM ... René, 47 ans est un malade présentant une insuffisance respiratoire chronique consécutive à un long passé d'asthme, un angor coronarien peu sévère et des accès de tachycardie paroxystique connus depuis plusieurs années, survenant soit au repos, soit à l'effort, se reproduisant presque toujours plusieurs fois par semaine et jusqu'à plusieurs fois dans la journée, en général sans cause déclenchante mais parfois à l'occasion d'une émotion, d'une colère ou d'une prise de Dyspné-Inhal. La Natisédine s'est avérée inefficace.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide que nous prescrivons à la dose de 600mg par jour, en association avec Persantine et Pérित्रate.

Revu 7 jours plus tard, le malade n'a pas présenté une seule crise tachycardique mais se plaint de quelques brûlures d'estomac.

Il n'est jamais revenu depuis et nous n'avons aucune nouvelle.

L'action du médicament semblait ici prometteuse et l'arrêt immédiat des crises doit être considéré comme un succès.

Il est probable que le traitement a finalement été abandonné : nous ignorons si cela est lié aux gastralgies dont il s'est plaint.

La surveillance électrique ne porte ici que sur 2 tracés. Elle ne montre aucun fait saillant. Un bloc de branche droit pré-existant n'a pas été modifié.

Conclusion : Succès du médicament qui est cependant abandonné par le patient.

Observation No. 66

Madame CAF ... Mari-Thérèse, 59 ans est une malade présentant d'une part un angor coronarien d'effort absolument typique et traité depuis plusieurs années, et d'autre part des accès de tachyarythmie paroxystique apparus il y a 8 ans, jusque là peu fréquents, mais en nette recrudescence depuis 6 mois où les crises se reproduisent tous les jours et même plusieurs fois par jour durant 5 à 45 minutes chaque fois.

A l'examen nous notons une tension artérielle à 18 - 10, aucun signe d'atteinte valvulaire, ni de signe d'asystolie, un cœur de volume normal en radio, et aucune anomalie à l'électrocardiogramme.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide tout en poursuivant bien sur le traitement à visée coronarienne (Persantine - Pérित्रate au Phénobarbital).

Le médicament d'abord prescrit à la dose de 600mg par jour n'amène qu'une amélioration très discrète et les crises surviennent encore tous les jours. La posologie est alors portée à 800mg au 8ème jour du traitement : les crises disparaissent.

Bien que nous manquions encore d'un recul suffisant (15 jours d'observation seulement), il semble bien que le médicament ait ici obtenu un réel succès.

La tolérance a été excellente et la patiente ne signale qu'une légère sécheresse de la bouche.

La surveillance électrique ne montre aucun fait marquant.

Conclusion : Bon résultat (disparition des crises à 800mg par jour).

CHAPITRE IX

ANALYSE DES OBSERVATIONS CONCERNANT LES
TACHYCARDIES PAROXYSTIQUES

Analyse des Observations Concernant les

Tachycardies Paroxystiques

Nombre de malades : 28

Recrutement : malades hospitalisés : 8
malades externes : 20

Répartition selon l'âge et le sexe :

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>	<u>Total</u>
Moins de 25 ans	0	1	1
De 25 à 40 ans	0	7	7
De 41 à 50 ans	3	5	8
De 51 à 60 ans	1	7	8
De 61 à 70 ans	2	2	4
Plus de 70 ans	0	0	0
Total	6	22	28

Choix des malades :

Le diagnostic de tachycardie paroxystique reposant en général sur les seules données de l'interrogatoire, nous avons été très stricts dans le choix de nos critères et n'avons retenu que les malades présentant des accès de tachycardie absolument typiques par :

- leur début brutal
- leur durée suffisamment longue
- leur rythme suffisamment rapide

Ont été systématiquement éliminés :

- les malades incapables d'indiquer avec précision la fréquence et la durée de leurs crises,

- les malades dont les crises trop courtes pouvaient se confondre avec de banales palpitations,
- les malades dont les crises trop rares eussent nécessité une expérimentation de plusieurs années pour apprécier l'efficacité du médicament.

Durée d'observation :

Elle s'étale en moyenne sur 136 jours avec des extrêmes allant de 5 jours à 402 jours. En voici le détail :

- de 0 à 30 jours		9 cas
- de 30 à 60 jours		1 cas
- de 60 à 100 jours		3 cas
- de 100 à 200 jours		5 cas
- de 200 à 300 jours		8 cas
- de 300 à 400 jours		1 cas
- plus de 400 jours		1 cas

Terrain pathologique :

Il est dans l'ensemble assez peu chargé tant sur le plan cardiaque que sur le plan général.

a/ sur le plan cardiaque :

- Huit malades seulement présentent une atteinte cardiaque :
 - . valvulite mitro-aortique dans un cas (obs. No. 7)
 - . cardio-angio-sclérose dans 3 cas (obs. No. 30 - 33 - 40)
 - . angor dans 2 cas (obs. No. 62 - 66)
 - . infarctus dans un cas (obs. No. 35)
 - . syndrome de Wolff-Parkinson-White dans 1 cas (obs. No. 47)
- Les 20 autres malades ne présentent aucune cardiopathie.
- A noter toutefois, chez les uns ou chez les autres, l'existence de petits troubles de conduction :
 - . bloc de branche droit incomplet dans 10 cas
 - . bloc de branche gauche incomplet dans 1 cas
 - . bloc complet de la branche droite dans 1 cas.

b/ sur le plan général :

- Six de nos malades seulement présentent une atteinte viscérale extra-cardiaque :
 - . petite insuffisance rénale dans l'observation No. 6
 - . hyperthyroïdie dans l'observation No. 18
 - . diabète dans l'observation No. 30
 - . état dépressif dans l'observation No. 43
 - . maladie de Crouzon dans l'observation No. 54
 - . insuffisance respiratoire dans l'observation No. 62.

Les différentes formes de crises tachycardiques :

Dans chaque cas, nous nous sommes efforcés de préciser :

- la nature
- la durée
- la fréquence

des crises.

a/ la nature :

Elle n'a pu être précisée que dans les rares cas où nous avons assisté à une crise. Cela s'est produit pour 7 de nos malades. Nous avons alors observé :

- . une tachycardie nodale dans 3 cas (obs. No. 30 - 35 - 59)
- . une tachycardie d'aspect ventriculaire dans deux cas (obs. No. 1 et 32)
- . une tachyarythmie complète dans 2 cas (obs. No. 47 - 49).

b/ la durée des crises :

Elle va de 5 minutes à deux jours, mais :

- . reste toujours supérieure à plusieurs heures dans dix cas,
- . ne dépasse jamais quelques minutes dans 7 cas.

c/ la fréquence des crises :

Elle est figurée dans le tableau suivant :

Fréquence des crises	Nombre de malades
Plusieurs fois par jour	11
Plusieurs fois par semaine	7
Plusieurs fois par mois	6

Quatre malades ne figurent pas dans ce tableau pour la raison qu'ils ont fait une seule crise au total.

Posologie :

Elle a varié de 200 à 800 mg par jour, exception faite, bien sûr des cas où le malade a été traité en pleine crise où la posologie a été bien différente ainsi que nous le verrons plus loin.

Résultats :a/ Résultats bruts :

- . succès complet : 20 soit 71,40%
- . succès partiel : 5 soit 17,80%
- . échec : 3 soit 10,80%

b/ Analyse des résultats :1/ en ce qui concerne les échecs (3 cas)

- l'un d'eux est le fait d'une intolérance absolue au médicament qui a provoqué presque immédiatement de violentes douleurs gastriques et des vomissements (obs. No. 40)

- les deux autres sont dus à l'inefficacité du médicament qui s'est avéré incapable de diminuer la fréquence des crises :
 - . dans le premier cas (obs, No. 18) il s'agit d'une hyperthyroïdie chez une jeune femme de 18 ans. Le Disopyramide a été ici essayé sans trop insister puisque la posologie n'a pas dépassé 400 mg
 - . dans le deuxième cas, il s'agit d'une femme de 41 ans, présentant depuis l'adolescence des accès de tachycardie paroxystique cataméniaux. Le Disopyramide a échoué malgré une posologie de 800 mg par jour pendant plusieurs mois.
- quoiqu'il en soit, les deux échecs ont eu en commun leur note endocrinienne.

2/ en ce qui concerne les succès : nous les avons qualifiés de complets lorsque le médicament a réussi à supprimer toutes les crises et partiels lorsque les crises ne font que s'espacer ou lorsqu'elles réapparaissent au bout d'un certain temps de traitement.

- dans les succès partiels :
 - . ni le terrain, ni l'ancienneté, ni la fréquence des crises ne semblent avoir freiné l'efficacité du médicament.
 - . la posologie maximale oscille autour de 600 mg par jour, les doses d'entretien de 540 mg quotidienne.
- dans les succès complets figurent :
 - . tous les malades présentant une atteinte cardiaque sauf un
 - . huit sur 12 des patients présentant un petit trouble de la conduction.

L'éventail semble donc très ouvert et là encore, l'ancienneté de l'arythmie, la durée et la fréquence des crises, ne semblent jouer aucun rôle. La posologie maximale oscille ici autour de 650 mg par jour, celle d'entretien autour de 420 mg par jour.

Cas particulier des malades traités en pleine crise :

Parmi les 28 malades qui viennent de faire l'objet de cette étude, 7 ont été vus en pleine crise tachycardique. Et, mis à part un cas où la crise s'est terminée d'elle-même juste après l'admission dans le Service (obs. No. 1) tous ont été mis au Disopyramide dans un but curatif.

De la sorte :

a/ dans trois cas l'absorption de 200mg de Disopyramide en une seule prise, met fin à la crise en moins de 2 heures. Il s'agissait

- . dans le premier cas d'un accès de tachycardie ventriculaire à 185, durant depuis 7 heures chez un sujet de 42 ans (obs. No. 32)
- . dans le deuxième cas d'un accès de tachyarythmie complète à 170 durant depuis 4 heures chez une femme de 70 ans (obs. No. 33)
- . dans le troisième cas, d'un accès de tachycardie nodale à 200 durant depuis 12 heures, au cours d'une récurrence d'infarctus chez un sujet de 61 ans (obs. No. 35).

b/ dans les autres cas où il n'y a pas eu de dose de charge, le résultat est plus discutable. Il s'agit là :

- . d'une tachycardie nodale à 160 durant depuis trois jours (obs. No. 30)
- . d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White en tachyarythmie complète à 230 durant depuis 12 heures (obs. No. 47)
- . d'une tachycardie nodale à 130 durant depuis 3 ou 4 heures (obs. No. 59).

Dans le premier cas, la crise n'a cédé qu'au bout de 4 heures d'un traitement comportant 100mg de Disopyramide toutes les 3 heures.

Dans le deuxième cas, 12 heures sous 100mg de Disopyramide toutes les 3 heures.

Dans le troisième cas, 12 heures sous 100mg de Disopyramide toutes les 2 heures

et pour ces deux derniers, il est bien difficile de savoir si l'arrêt tardif de la crise a été spontané ou imputable au traitement.

Quoiqu'il en soit, l'efficacité du Disopyramide dans le traitement curatif des accès de tachycardie paroxystique, mérite d'être retenue car dans trois cas sur six, elle s'est avérée particulièrement brillante.

Surveillance et tolérance :

a/ du point de vue clinique :

- Dans l'ensemble, bonne tolérance puisque chez 22 de nos 28 malades on ne relève aucun autre trouble imputable au médicament qu'une petite sensation de bouche sèche aux doses supérieures à 500mg par jour.
- Toutefois, des signes d'intolérance ont été relevés chez six malades :
 - . pour 3 d'entre eux, il s'est agi de troubles mineurs et peu gênants :

anorexie (obs. No. 60)
gastralgie (obs. No. 48 et 62)
petits troubles visuels (obs. No. 48)

avec des posologies de l'ordre de 600mg pro die.

- . pour les 3 autres, il s'est agi de troubles plus gênants :

photosensibilisation chez l'un (obs. No. 6)
 céphalées chez l'autre (obs. No. 37)
 violentes gastralgies avec vomissements chez le
 3ème (obs. No. 40)

de telle sorte que le traitement a du être arrêté au bout de

264 jours dans le 1er cas
 86 jours dans le 2ème cas
 5 jours dans le 3ème cas

Ceci pour des posologies n'excédant pas 500mg pro die.

b/ du point de vue biologique :

La numération-formule a été contrôlée à diverses reprises chez 7 malades (obs. No. 6 - 7 - 20 - 32 - 35 - 42 - 60) totalisant ainsi 25 examens hématologiques. Le dernier contrôle a été effectué en moyenne après 85 jours de traitement avec des extrêmes allant de 6 à 190 jours.

De la sorte, aucune anomalie significative n'a été mise en évidence sauf chez une malade (obs. No. 1) où une franche leucopénie a pu être observée qui n'existait pas avant traitement. La responsabilité du médicament n'est cependant pas formellement démontrée car un arrêt thérapeutique de 3 mois ne change rien au nombre des globules blancs. La reprise du traitement n'a pas marqué non plus la formule de façon très nette. Il est impossible de conclure ici.

c/ du point de vue électrique :

En ce qui concerne la largeur de l'onde P et de l'espace PR, l'action du médicament paraît négligeable et s'exerce dans des sens variables d'un jour à l'autre chez le même malade.

Les variations relevées n'ont d'ailleurs pas excédé :

- . 2/100° de seconde pour l'onde P
- . 3/100° de seconde pour l'espace PR

Pour ce qui est de la largeur de QRS, les variations n'ont pas excédé $2/100^\circ$ de seconde sauf dans un cas de bloc de branche droit où lors de l'arrêt du traitement, la largeur du complexe a diminué de $3/100^\circ$ de seconde.

Quant à l'espace QT, ses valeurs reportées sur les abaques de Hegglin et Holzmann, montrent une indiscutable tendance à l'allongement sans toutefois que les variations atteignent des proportions inquiétantes.

CHAPITRE X

OBSERVATIONS CONCERNANT LES ARYTHMIES COMPLETES

Observation No. 2

Monsieur GRE ... Noël, 63 ans, est un malade porteur d'un gros souffle d'insuffisance mitrale, venant consulter pour une tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire apparue depuis quelques semaines et ayant entraîné une asystolie globale importante avec dyspnée considérable, foie très gros, stase pulmonaire majeure, petit épanchement pleural droit.

A noter un épisode semblable il y a 2 ans ayant duré trois mois, au bout desquels un traitement par la Quinidine avait ramené le rythme sinusal.

L'arythmie actuelle étant récente et ayant entraîné une décompensation cardiaque, nous décidons de restaurer le rythme sinusal et instituons pour cela un traitement préparatoire par anticoagulants, Digitaline et Lasilix.

A son entrée dans le Service, le malade, qui a eu 90 gouttes de Digitaline dans les 8 jours précédents, est mis au Disopyramide à raison de 3 gélules par jour. Le rythme restant irrégulier, on augmente les doses progressivement jusqu'à atteindre 6 gélules par jour, dose à laquelle nous restons pendant 24 heures. Comme l'on n'obtient pas de résultat, on passe à 8 gélules. Dès le deuxième jour, le rythme sinusal est restauré. Les doses sont alors baissées progressivement jusqu'à 4 gélules par jour, dose à laquelle le malade sort du Service.

Au bout de deux mois, le malade est toujours en rythme sinusal avec un traitement de 4 gélules par jour.

Au 119ème jour, le résultat étant toujours excellent, la posologie du Disopyramide est ramenée à 300mg. Et, durant les mois suivants, des contrôles répétés permettent de vérifier que le rythme reste toujours parfaitement régulier.

Mais au 427ème jour le malade perçoit brutalement des irrégularités et vient nous voir. Un électrocardiogramme aussitôt enregistré montre que l'arythmie complète est réapparue.

Une nouvelle hospitalisation est alors décidée. Après mise en route d'un traitement anticoagulant et digitalisation de 25 gouttes en 5 jours durant lesquels le Disopyramide est arrêté, nous reprenons le médicament.

Observation No. 2

Monsieur GRE ... Noël, 63 ans.

800, puis 1000mg par 24 heures s'avèrent incapables de mettre un terme à l'arythmie complète.

Le passage à 1200mg quotidiens restaure néanmoins le rythme sinusal en 24 heures.

La posologie est ensuite ramenée en 7 jours à 600mg dose à laquelle le malade sort du service.

Nous en sommes maintenant au 496ème jour du traitement, le rythme reste régulier et sinusal malgré le retour à une posologie de 500mg par jour depuis 455 jours.

Nous pensons que cette observation doit être considérée comme un succès malgré la rechute survenue au 427ème jour du traitement.

Cette rechute, d'ailleurs facilement curable par le Disopyramide, à doses fortes, ne doit pas faire oublier que le rythme sinusal a pu être maintenu pendant 15 mois sans aucun incident avec seulement 300mg quotidiens de Disopyramide.

La tolérance a été d'un bout à l'autre excellente ; sur le plan clinique aucun trouble digestif ni trouble visuel, sur le plan biologique, aucun retentissement sanguin ainsi qu'en témoignent les 3 numérations formules pratiquées l'une avant traitement, l'autre au 430ème jour, la dernière au 490ème jour du traitement.

Numérations		avant traitement	au 430è jour	au 490è jour
Globules rouges		4.600.000	4.400.000	4.420.000
Globules blancs		8.200	7.500	6.500
Formule Blanche	Poly. Neutro.	63 %	52 %	52 %
	Poly. Eosino.	3 %	0 %	1 %
	Poly. Baso.	0 %	0 %	0 %
	Lymphocytes	27 %	43 %	45 %
	Monocytes	7 %	5 %	2 %

Observation No. 2

Monsieur GRE ... Noël, 63 ans.

Aucun retentissement hépathique
thymol test : 5 unités Vernes
test de Ducci : négatif.

La surveillance électrique ne montre rien d'autre qu'un léger allongement de PR aux doses égales ou supérieures de 800mg par jour, et un allongement de l'espace QT qui passe de 32 à 40 et même 46/100° de seconde sous traitement.

Conclusion : Bons résultats du Disopyramide qui par deux fois restaure le rythme sinusal (800mg la première fois - 1200mg la deuxième fois) et parvient à maintenir le rythme sinusal pendant plus d'un an avec une posologie de 300mg par jour.

Observation No. 3

Monsieur ZUC ... Alcide, 43 ans présente une arythmie complète découverte fortuitement chez un sujet se plaignant de fatigue.

Hospitalisé une première fois pour cela à l'Hôpital de Pontoise, la Quinidine restaure le rythme sinusal à la dose de 10 comprimés par jour.

A sa sortie de l'Hôpital, rythme sinusal ; on abandonne le traitement anti-coagulant en le maintenant sous 4 comprimés d'Hydroquinidine et sous surveillance électrique car l'espace PR est allongé à 32/100° de seconde.

Revient consulter trois mois plus tard en raison d'un essoufflement important et d'un rythme cardiaque assez rapide : l'électrocardiogramme découvre un flutter auriculaire. Le malade est remis aux anti-coagulants et sous Digitaline. Quinze jours plus tard, le flutter auriculaire a disparu mais il persiste une arythmie complète. Le malade est alors hospitalisé de nouveau.

A son entrée dans le Service, le patient est mis au Disopyramide qui restaure le rythme sinusal à la dose de 8 comprimés par jour. Il sort en bon état avec un espace PR toujours aussi allongé et avec un traitement d'entretien de 4 gélules par jour. L'examen ne permet de déceler aucune lésion valvulaire. Il s'agit donc très probablement d'une sclérose myocardique prématurée.

Le 45ème jour du traitement, apparition d'un flutter auriculaire malgré un traitement régulièrement suivi à la dose de 4 gélules par jour. Le malade doit se faire réhospitaliser pour restauration du rythme sinusal. Il n'a malheureusement jamais été revu depuis.

Durant les huit premiers jours du traitement, le malade s'est plaint de petits troubles visuels : impression de flou à la lecture et picotement des yeux à la lumière vive. Ces signes ne se sont manifestés qu'au moment des doses les plus élevées (800 mg par jour). En dehors de cela aucun signe clinique d'intolérance.

L'élargissement de PR impose le diagnostic de bloc auriculo-ventriculaire incomplet. Cet élargissement n'est pas forcément lié à la toxicité du Disopyramide étant donné qu'il avait déjà été noté lors d'une hospitalisation précédente, sous Quinidine. Nous ne disposons malheureusement d'aucun tracé en rythme sinusal sans traitement.

Observation No. 3

Monsieur ZUC ... Alcide, 43 ans.

Une toxicité du Disopyramide reste donc possible et il faudra alors admettre que la Quinidine a eu la même action toxique.

La surveillance électrique n'a pas montré de variations notables dans les différents complexes.

Conclusion : Résultat excellent à dose élevée ce qui a permis d'obtenir la restauration du rythme sinusal.

Observation No. 4

Madame LER ... Thérèse, 69 ans est une malade venue une première fois dans le Service pour une pneumopathie aigue.

Au sortir de cet épisode infectieux, défaillance cardiaque, liée à l'installation d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire, et à l'existence d'un rétrécissement mitral jusque là bien toléré.

Une forte digitalisation (210 gouttes en trois semaines) est nécessaire pour ralentir le rythme après quoi nous essayons une restauration du rythme sinusal par la Quinidine. Celle-ci n'est obtenue que par une posologie très élevée : 16 comprimés par jour. La malade quitte alors le Service en rythme sinusal, avec un traitement d'entretien à la Quinidine de 6 comprimés par jour.

Elle nous revient deux mois plus tard, en arythmie complète par fibrillation auriculaire avec essoufflement assez intense, à la suite d'oublis thérapeutiques. Une digitalisation de 100 gouttes en 9 jours ramène le rythme au voisinage de 70 mais, comme l'arythmie complète persiste, nous instaurons un traitement au Disopyramide : 6 comprimés par jour puis augmentation de 2 comprimés par jour, tous les deux jours, jusqu'à 12 comprimés.

Impossible de faire céder l'arythmie.

Nous mettons alors la patiente à l'Hydroquinidine qui amène la restauration du rythme sinusal à la dose de 14 comprimés par jour. Ces posologies sont alors diminuées jusqu'à 6 comprimés par jour, dose à laquelle la malade sort du Service en rythme sinusal.

Les posologies élevées (1200 mg par jour) n'ont pas réussi à rétablir le rythme sinusal mais la tolérance clinique et électrique est restée parfaitement bonne.

Cette malade présentait un bloc de branche droit incomplet avant tout traitement. Celui-ci n'a pas été aggravé par le Disopyramide, il est même curieux de noter qu'à la dose de 12 comprimés par jour, le bloc de branche droit avait disparu. Il est réapparu sous Quinidine.

Observation No. 4

Madame LER ... Thérèse, 69 ans.

Le traitement par l'Hydroquinidine n'a rétabli le rythme sinusal qu'après un épisode de rythme nodal transitoire.

La surveillance électrique n'a pas montré de toxicité particulière du Disopyramide vis-à-vis du myocarde ; le bloc de branche droit incomplet qui existait avant traitement a même disparu, la durée de l'onde P, de l'espace PR et du complexe QRS n'a pas varié, même a 1200 mg par jour, quant à l'espace QT qui était à $32/100^\circ$ de seconde avant traitement, il n'a pas bougé aux doses maximales du traitement mais est passé à $60/100^\circ$ de seconde sous Quinidine.

Conclusion : Echee du médicament qui n'a pas pu restaurer le rythme sinusal.

Observation No. 5

Monsieur DET ... Jean, 66 ans, est un malade comitial, porteur d'une insuffisance et d'un rétrécissement de l'orifice aortique, entrant dans le Service pour une hyposystolie liée à un flutter auriculaire apparu vraisemblablement depuis deux mois.

285 gouttes de Digitaline en 11 jours, permettent sous couvert d'un traitement anticoagulant, de transformer le flutter auriculaire en arythmie complète lente avec rythme à 60.

Une seule gélule de Disopyramide rétablit alors le rythme sinusal en une nuit.

Le malade sort du Service dès le sixième jour avec un traitement d'entretien porté à 3 gélules par jour. A sa sortie : disparition complète des signes d'asystolie, rythme sinusal régulier à 80, persistance, sur l'électrocardiogramme, de l'hypertrophie ventriculaire gauche et des troubles de la repolarisation notée en regard du ventricule gauche au sortir de son flutter.

Au 50ème jour du traitement le rythme reste toujours sinusal, régulier à 80, l'hypertrophie ventriculaire gauche électrique persiste encore mais les troubles de la repolarisation ont disparu. Le malade va bien et a suivi régulièrement son traitement :

Disopyramide : 3 gélules par jour
Digitaline : 20 gouttes par semaine.

La réduction de l'arythmie complète a été obtenue avec une dose minimum : 100 mg.

Le malade a néanmoins été passé à 3 gélules par jour, ceci parce qu'il s'agit d'un patient particulièrement fantaisiste, sujet aux initiatives intempestives, et capable, de ce fait, d'oublier de prendre une ou deux gélules de temps en temps.

La tolérance a été bonne. Il n'y a eu notamment aucun trouble digestif, et aucune réapparition de la comitialité.

Observation No. 5

Monsieur DET ... Jean, 66 ans.

La surveillance électrique ne fait ressortir qu'un léger allongement de l'espace QT qui passe de 28/100° de seconde les premiers jours à 32/100° de seconde au 50ème jour.

Conclusion : Résultat excellent.

Observation No. 10

Monsieur HEE ... René , 69 ans, a été hospitalisé dans le Service pour une dyspnée assez importante, s'observant tant à la marche qu'au décubitus avec même par moments des oppressions thoraciques de type coronarien.

L'examen révèle chez lui une tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire sans signe électrique d'hypertrophie ventriculaire gauche, un cœur augmenté de volume, une stase pulmonaire évidente à l'auscultation, une confusion mentale importante, probablement liée à un certain degré de stase cérébrale.

Il est impossible de préciser par l'interrogatoire à quand remonte cette arythmie. L'électrocardiogramme, enregistré trois ans auparavant, permet de savoir que le rythme était sinusal à l'époque.

Quoi qu'il en soit, nous décidons de commencer par réduire l'asystolie : 60 gouttes de Digitaline, administrées en 7 jours, amènent un ralentissement cardiaque net avec franche amélioration de l'état respiratoire.

Le malade est alors préparé aux anti-coagulants puis mis sous Disopyramide à raison de 8 gélules par jour. Le rythme sinusal est restauré en 24 heures mais un retour trop rapide à 4 gélules pro die ramène la fibrillation auriculaire au cinquième jour du traitement.

Le passage à 6 gélules par jour restaure à nouveau le rythme sinusal. Nous maintenons cette posologie pendant 13 jours au bout desquels le retour à 4 puis à 2 gélules s'effectue sans inconvénient.

Le malade sort au 33ème jour du traitement avec un rythme parfaitement régulier et un excellent état puisque les signes d'asystolie ne sont pas réapparus bien que nous n'ayons pas redonné de Digitaline, et que le psychisme est redevenue pratiquement normal.

Malgré un terrain sénile et l'existence d'une petite note coronarienne, le médicament a été parfaitement toléré tant sur le plan cardiaque que sur le plan général.

Observation No. 10

Monsieur HEE ... René, 69 ans.

La tension artérielle de son côté n'a pas bougé puisqu'elle était à :

- . 11 - 7 à son entrée
- . 13 - 8 quelques jours plus tard
- . 12 - 6 au 22ème jour du traitement.

Le retour au rythme sinusal grâce au médicament a permis d'arrêter tout traitement tonicardiaque.

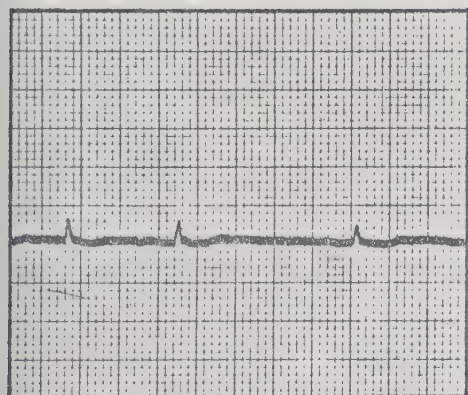
La surveillance électrique fait ressortir un allongement important de l'espace QT qui est passé de 30 à 52/100° de seconde mais il est à noter que cet allongement de la systole électrique n'a été observé qu'à la dose de 800 mg par jour ; le retour à des doses moindre a fait disparaître cet allongement et, au 22ème jour, l'espace QT n'était plus qu'à 32/100° de seconde, pour une posologie de 400 mg de Disopyramide.

Il n'y a eu aucune autre altération de l'électrocardiogramme.

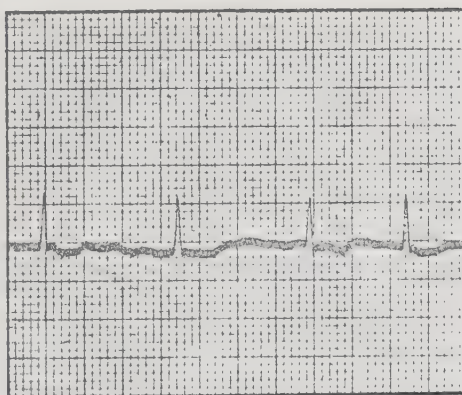
Conclusion : Résultat excellent à tous points de vue.

Observation No. 10

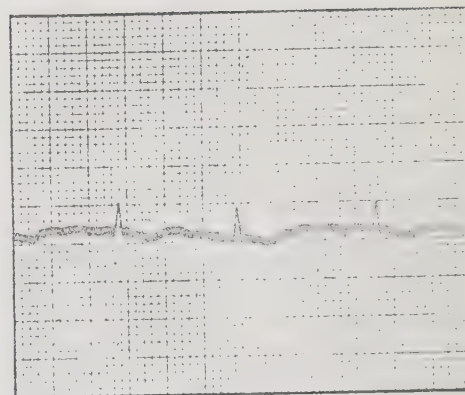
Monsieur HEE ... René, 69 ans.



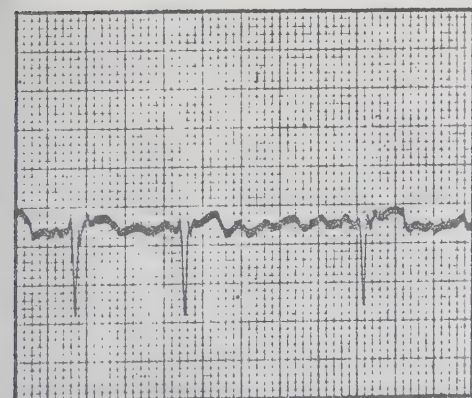
D 1



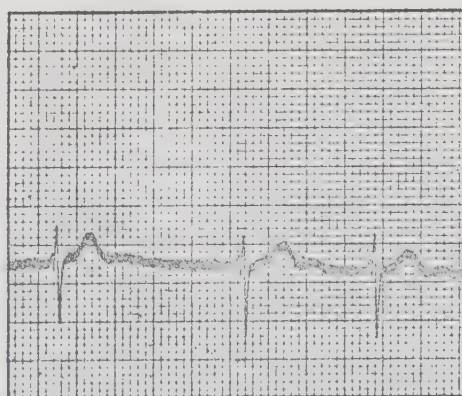
D 2



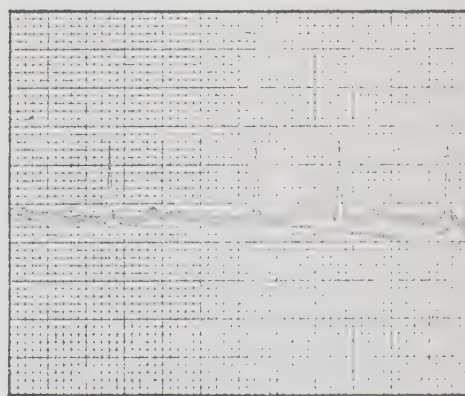
D 3



V 1



V 4



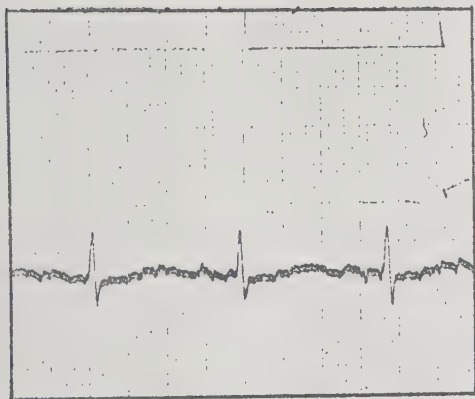
V 6

E.C.G. avant traitement

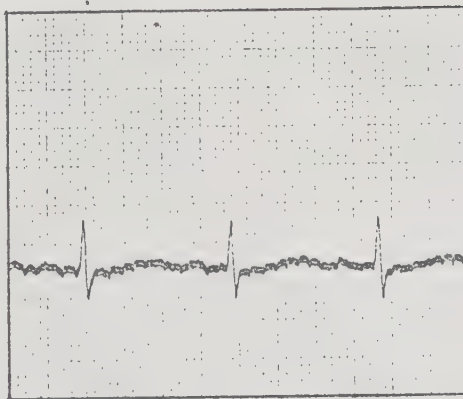
Arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Observation No. 10

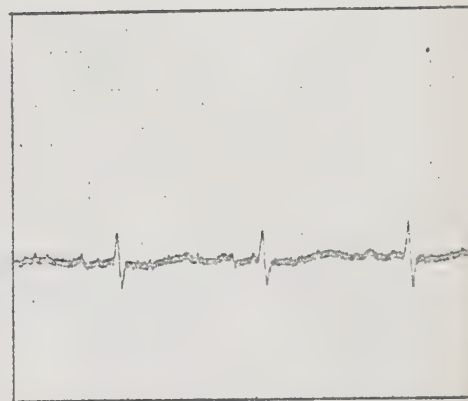
• Monsieur HEE ... René, 69 ans.



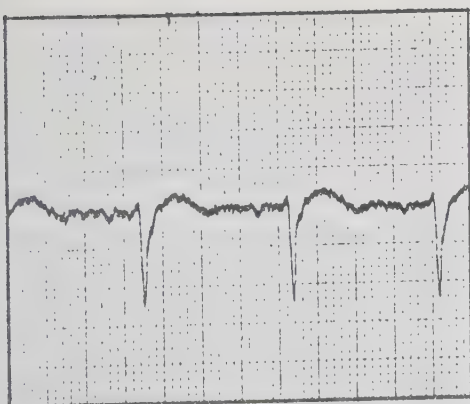
D 1



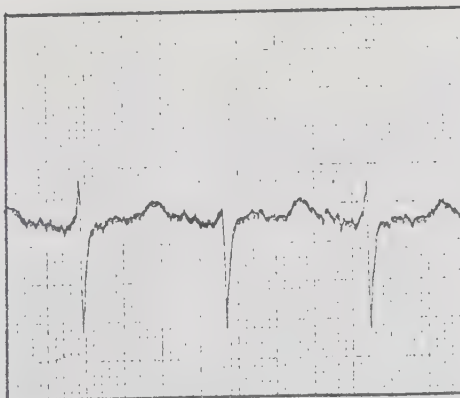
D 2



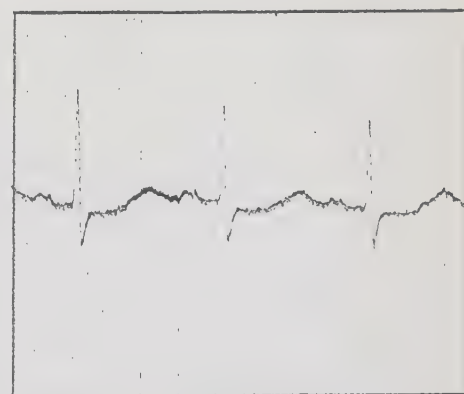
D 3



V 1



V 4



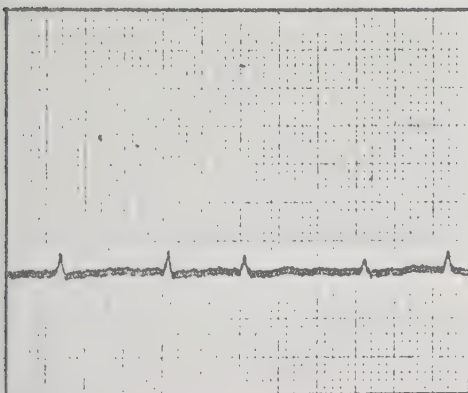
V 6

E.C.G. au 4ème jour de traitement

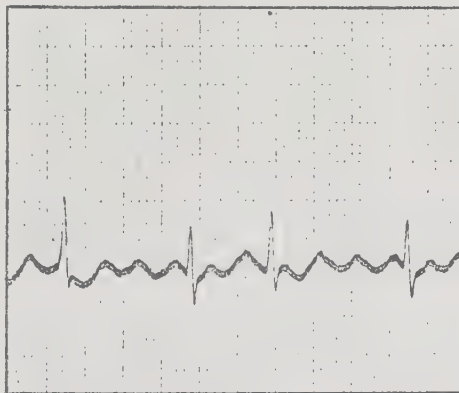
Le rythme sinusal a été rétabli grâce à 8 gélules de Disopyramide par jour. A noter un allongement important de l'espace QT qui est passé de 30 à 52/100° de seconde.

Observation No. 10

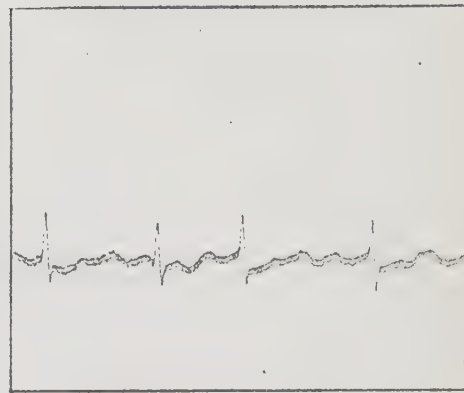
. Monsieur HEE ... René, 69 ans.



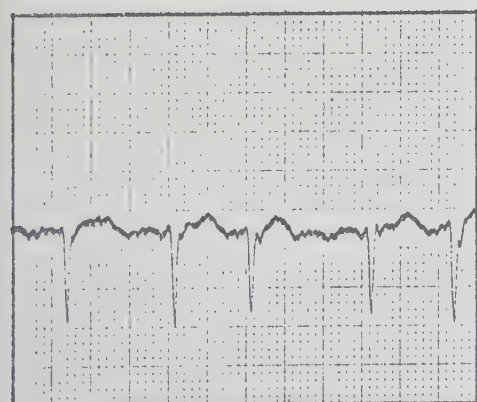
D 1



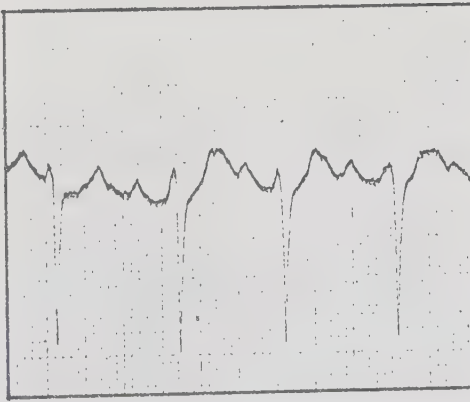
D 2



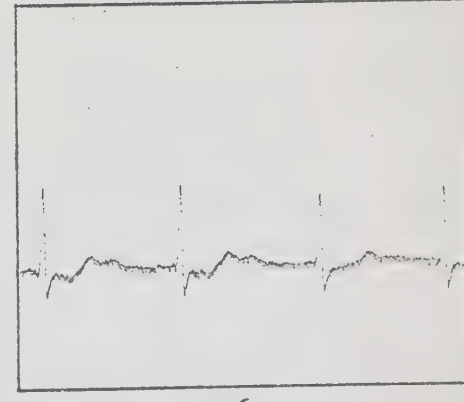
D 3



V 1



V 4



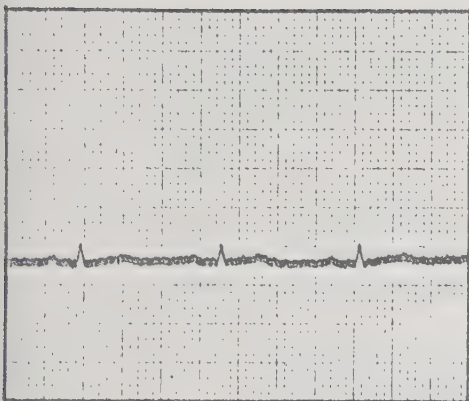
V 6

E.C.G. au 6ème jour de traitement

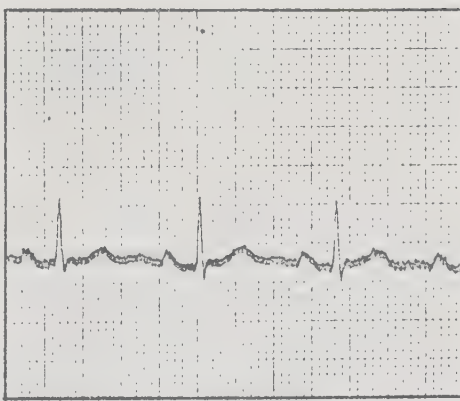
Sous 4 gélules de Disopyramide, apparition d'un fibrillo-flutter.
A noter que l'espace QT s'est bien raccourci à 32/100° de seconde.

Observation No. 10

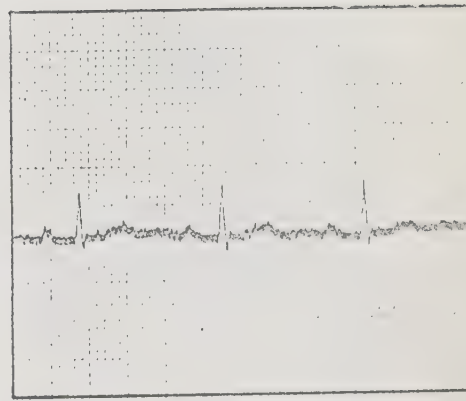
Monsieur HEE ... René, 69 ans.



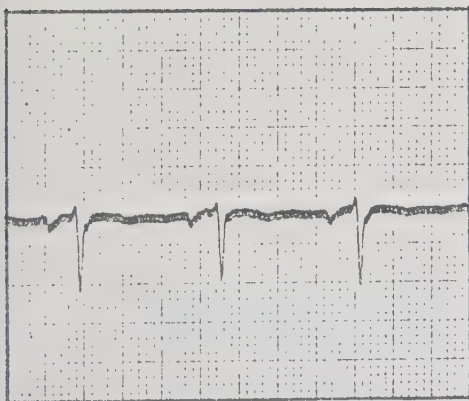
D 1



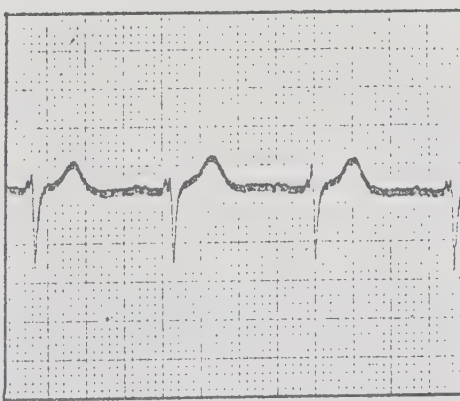
D 2



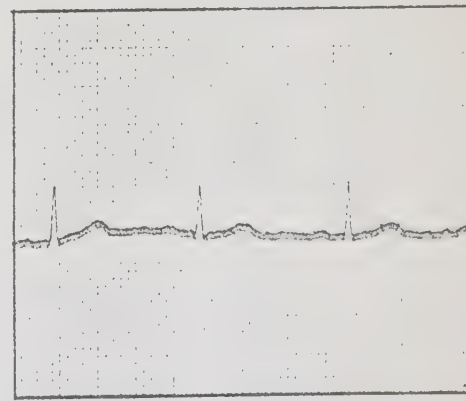
D 3



V 1



V 4



V 6

E. C. G. au 22ème jour de traitement

Après un retour à une posologie plus élevée, le rythme sinusal se maintient maintenant avec 4 gélules par jour.

Observation No. 11

Monsieur BLA ... Emile, 69 ans, est un malade obèse, artérioscléreux et diabétique, ayant présenté il y a deux ans , un épisode d'asystolie globale lié à l'installation d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

La restauration du rythme sinusal par la Quinidine ayant enrayé l'insuffisance cardiaque et permis à ce patient de reprendre une activité normale grâce à un traitement d'entretien régulier comportant :

- 6 comprimés d'Hydroquinidine par jour
- 20 gouttes de Digitaline par semaine.

La survenue d'une diarrhée, parfois fort gênante, avait incité à diverses reprises son médecin à réduire un peu les doses de Quinidine. Mais chaque tentative s'est soldée par une récurrence de l'arythmie complète, et la dernière rechute s'était compliquée d'une hémiplegie droite par embolie cérébrale heureusement régressive. Malade et médecin s'étaient donc résignés à maintenir la posologie efficace et à supporter cette diarrhée que quelques poudres adsorbantes arrivaient à contenir un peu.

La survenue d'un flutter auriculaire sous traitement régulier par la Quinidine (6 comprimés par jour) entraîne l'hospitalisation.

A son entrée dans le Service, la prise de 25 gouttes de Digitaline rétablit en une nuit le rythme sinusal. Nous décidons de prendre le relais de la Quinidine par le Disopyramide que nous donnons d'emblée à raison de 600mg par 24 heures. L'arythmie complète réapparaît alors puis cède au bout de 72 heures grâce à l'adjonction de 60 gouttes de Digitaline sans que nous ayons besoin d'augmenter la posologie du Disopyramide,

Au 7ème jour, le rythme étant toujours sinusal, nous ramenons la posologie à 500mg par jour et laissons sortir le malade en lui demandant de prendre en outre 45 gouttes de Digitaline par semaine.

Durant les deux premiers mois de ce traitement le rythme reste sinusal, entrecoupé seulement de périodes de bi ou trigéminisme, comme cela avait déjà été observé sous Quinidine.

Observation No. 11

Monsieur BLA ... Emile, 69 ans.

La diarrhée a complètement disparu ; le diabète reste équilibré et l'état général est excellent.

Mais les mois suivants surviennent un épisode de flutter auriculaire, et cinq rechutes d'arythmie complète.

A. Le flutter auriculaire apparu au 335ème jour du traitement sous 700mg de Disopyramide cède par adjonction de Digitaline (60 gouttes en 3 jours) et le rythme sinusal se rétablit sans qu'il soit besoin d'interrompre le Disopyramide.

B. Les rechutes d'arythmie complète se sont produites :

-	au 123ème jour du traitement sous 500mg de Disopyramide	
-	au 133ème " " 600mg "	
-	au 194ème " " 800mg "	
-	au 288ème " " 700mg "	
-	au 370ème " " 700mg "	

Parmi toutes ces rechutes, seule celle du 133ème jour a duré 48 heures, toutes les autres n'ont duré que quelques heures. Il n'y a jamais eu besoin de reprendre la Quinidine.

Au terme de 438 jours d'observation le malade va bien et garde une posologie de 700mg par jour.

Le relais de l'Hydroquinidine par le Disopyramide qui a été effectué ici de façon brutale, sans période de transition, a donné lieu à un retour éphémère de l'arythmie complète et le rythme sinusal s'est finalement rétabli en trois jours.

L'arrêt du traitement quinidinique et son remplacement par le Disopyramide a mis fin à une diarrhée et à des brûlures gastriques fort gênantes qui duraient depuis des mois.

Les rechutes et le flutter tempèrent un peu l'importance de ce succès.

Observation No. 11

Monsieur BLA ... Emile, 69 ans.

L'étude des hémogrammes ne montre pas de retentissement valable du produit sur la formule sanguine, ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

Numération		avant traitement	au 58ème j.	au 336ème j.
Globules rouges		5.200.000	5.000.000	4.600.000
Globules blancs		10.000	9.700	7.000
Formule blanche	Poly. Neutro.	70 %	62 %	60 %
	Poly. Eosino.	2 %	2 %	1 %
	Poly. Baso.	1 %	0 %	0 %
	Lymphocytes	24 %	34 %	32 %
	Monocytes	3 %	2 %	7 %

Un bilan hépatique pratiqué au 33-ème jour, montre que le foie a supporté le traitement sans difficulté particulière :

- thymol test : 3 unités Vernes
- test de Ducci : négatif
- test de Hanger : négatif
- test de Gros : 1,8 cm³ (positif)
- protides totaux : 90 g pour mille.

La surveillance électrique donne à penser que le médicament a été bien toléré par le myocarde. La durée de l'onde P, la durée de QRS et l'espace PR n'ont pas subi de modifications significatives.

Observation No. 11

Monsieur BLA ... Emile, 69 ans.

L'espace QT a subi quelques variations mais celles-ci sont demeurées discrètes et sans parallélisme avec la posologie.

Sur presque tous les tracés enregistrés durant cette longue observation, nous relevons un nombre important d'extra-systoles ventriculaires (en moyenne 35 extrasystoles pour 100 systoles, avec des périodes de bi ou trigéminisme), sauf durant la courte période où la posologie est portée à 900mg.

Conclusion : Vis-à-vis de l'arythmie complète : bon résultat d'ensemble mais nombreuses rechutes.

Vis-à-vis des extrasystoles ventriculaires : excellent résultat à partir de 800mg pro die.

Observation No. 12

Monsieur BUE ... Jules, 63 ans 1/2 est un malade vu en ville dans un tableau d'asystolie débutante avec œdème, stase pulmonaire importante, tachycardie à 160. L'électrocardiogramme donne l'impression d'une tachycardie ventriculaire qui nous décide à hospitaliser le malade.

A son entrée, ce patient est mis sous perfusion d'Héparine et, dès le lendemain, nous commençons le traitement par le Disopyramide :

1	gélule à 12 heures
1	" 22 "
1	" 3 "
1	" 6 "
1	" 9 "

Au bout de 24 heures de ce traitement, le rythme est redevenu lent, à 75. Les ondes P sont à nouveau parfaitement visibles et il existe un bloc de branche gauche.

Il s'est donc sûrement agi d'un accès de tachycardie supra-ventriculaire que le bloc de branche gauche a fait prendre pour une tachycardie ventriculaire.

Le traitement est arrêté par erreur. Trois jours après l'arrêt du médicament, à la suite de contrariétés, le malade passe en tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire.

Nous le remettons au Disopyramide qui, en 48 heures, à raison de 6 gélules par jour, restaure le rythme sinusal et, 5 jours plus tard, nous ramenons la posologie à 5 gélules par jour, dose à laquelle le malade quitte le Service.

Ce résultat se maintient depuis maintenant 430 jours, le rythme est resté régulièrement sinusal, entre 75 et 80, l'asystolie ne s'est plus manifestée, il a présenté quelques petites manifestations d'angor.

L'existence d'un bloc auriculo-ventriculaire n'a apporté aucune gêne au traitement.

Observation No. 12

Monsieur BUE ... Jules, 63 ans 1/2.

La tolérance électrique a été bonne. La durée de P et la largeur de QRS sont restées invariables, l'espace PR qui était à 18/100° de seconde au début du traitement est redescendu à 16/100° de seconde dès le 94ème jour, et l'espace QT qui était à 28/100° de seconde pendant l'accès tachycardique, est passé à 40/100° de seconde au début du traitement mais s'est allongé à 50/100° de seconde dès le 94ème jour.

L'arrêt intempestif du traitement a fait réapparaître le trouble du rythme ce qui prouve bien que celui-ci n'était contenu que grâce au médicament.

La tolérance clinique a été excellente.

Conclusion : Succès complet lors des deux crises de tachy-arythmie complète.

Observation No. 13

Madame ESC ... Anna, 69 ans, est une malade porteuse d'une maladie mitrale ayant présenté en 1964 un épisode d'asystolie, lié à l'installation d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire. La Digitaline, puis l'Hydroquinidine à la dose de 10 comprimés par jour, avaient eu raison de l'asystolie et de l'arythmie complète.

Un traitement d'entretien comportant 4, puis seulement 3 comprimés d'Hydroquinidine par jour avait permis de maintenir le rythme normal pendant plus de deux ans.

Mais, à la suite d'un arrêt thérapeutique de trois mois, la malade nous revient en arythmie complète avec manifestations d'hypo-systolie, chute tensionnelle et douleurs précordiales qui nous incitent à l'hospitaliser et à la mettre immédiatement sous anticoagulants.

Durant son séjour une digitalisation préalable de 135 gouttes en 9 jours ramène le rythme cardiaque de 120 à 70, mais laisse persister la fibrillation auriculaire. Elle est alors mise au Disopyramide à raison de 6 comprimés, puis 8 et même 10 par jour qui n'enrayent pas l'asystolie, à 12 gélules, au 8ème jour du traitement, apparaît un fibrillo-flutter auriculaire avec bradycardie à 50 et allongement de QT à 50/100° de seconde qui nous font arrêter le médicament.

Après 4 jours d'arrêt le rythme étant remonté à 70, l'espace QT redescendu à 32/100° de seconde, et la fibrillation réapparue, nous tentons la réduction par l'Hydroquinidine qui rétablit le rythme sinusal en 48 heures avec 10 comprimés par jour.

La malade sort 8 jours plus tard avec un traitement d'entretien de 4 comprimés pro die.

Deux mois plus tard, le rythme étant toujours parfaitement régulier, nous ramenons la posologie de l'Hydroquinidine à 3 comprimés par jour et lui substituons le Disopyramide en procédant à un remplacement progressif, étalé sur 6 jours, comprimé par comprimé, qui s'effectue sans ennui.

Le rythme sinusal est ainsi maintenu pendant 10 semaines mais, au 70ème jour, l'arythmie complète réapparaît. L'interrogatoire nous révèle que depuis 8 jours, la patiente gênée par des gastralgies, des ballonnements abdominaux, une anorexie et une asthénie assez importante, a, d'elle-même, réduit les doses de 3 à 2 gélules seulement par jour.

Observation No. 13

Madame ESC ... Anna, 69 ans.

La tolérance à l'Hydroquinidine chez elle ayant toujours été excellente, nous décidons de renoncer au Disopyramide.

Il s'agit là d'un échec du médicament :

- échec dans la réduction de l'arythmie complète,
- échec dans le maintien du rythme sinusal.

Dans les deux cas, l'échec est dû à l'intolérance. Lors de l'essai de réduction il ne nous a pas été possible de nous maintenir à 12 gélules par jour et à fortiori de dépasser cette dose, d'une part en raison d'une intolérance clinique évidente, asthénie avec abattement profond, brûlures gastriques intenses ; d'autre part, en raison d'une intolérance myocardique tout aussi nette : fibrillo-flutter et allongement important de la systole électrique. Lors du traitement d'entretien, la posologie était peut-être insuffisante, mais l'intolérance clinique ne permettait pas de recourir à des doses plus fortes.

Cet échec est tempéré par l'existence d'une cardiopathie valvulaire où l'on sait qu'il est toujours plus difficile de lutter contre la fibrillation auriculaire. A noter cependant que la Quinidine s'est avérée efficace dans ce cas.

La tension artérielle ne semble pas avoir subi le contre-coup de ces vicissitudes ; elle est restée à peu près immuablement autour de 16 - 9.

La surveillance électrique a permis de déceler l'apparition d'un fibrillo-flutter à la dose de 12 gélules par jour, et a montré qu'aux doses élevées, le Disopyramide agit à peu près comme la Quinidine vis-à-vis du myocarde :

	Pas de traitement	Disopyramide		Hydroquinide	
		800 mg/j	1200mg/j	450 mg/j	1500 mg/j
Espace QT	26/100	34/100	50/100	46/100	46/100
Durée de QRS	7/100	8/100	11/100	10/100	12/100

Observation No. 13

Madame ESC ... Anna, 69 ans.

La surveillance électrique a révélé enfin outre une hypertrophie ventriculaire gauche, un bloc de branche droit incomplet intermittent, s'effaçant plus volontiers sous Disopyramide que sous Quinidine.

Conclusion : Echec du médicament aux doses d'attaque,
Succès transitoire dans le traitement d'entretien,
Intolérance marquée au produit.

Observation No. 14

Madame CAI ... Angèle, 64 ans, est une malade présentant une sclérose artérielle connue depuis trois ans environ avec altération du fond d'œil et artérite de la jambe droite et venant consulter pour une dyspnée d'effort assez marquée depuis deux mois.

L'examen nous révèle d'une part un emphysème pulmonaire, d'autre part une franche augmentation du volume cardiaque avec à l'électrocardiogramme une hypertrophie ventriculaire gauche et une arythmie complète par fibrillation auriculaire qui n'existait pas il y a trois ans.

La malade est alors mise aux anticoagulants puis hospitalisée pour réduction de l'arythmie complète.

Durant son séjour une digitalisation préalable de 45 gouttes en deux jours ramène le rythme cardiaque de 100 à 75 mais laisse persister la fibrillation auriculaire. Elle est alors mise au Disopyramide : 4, puis 6, 8 et même 10 gélules par jour n'enrayent pas l'arythmie. Nous essayons alors l'Hydroquinidine mais celle-ci, à la dose de 10 comprimés par jour, provoque l'apparition d'un flutter auriculaire qui nous fait arrêter le médicament. 20 gouttes de Digitaline rétablissent alors le rythme sinusal en 24 heures. Nous en profitons pour remettre la malade au Disopyramide qui maintient le rythme sinusal à raison de 5 puis 4 gélules par jour, dose à laquelle la patiente quitte le Service 11 jours plus tard.

La réduction de l'arythmie complète n'a été obtenue ni par le Disopyramide, ni par l'Hydroquinidine, mais par la Digitaline à l'occasion d'un flutter survenu sous Quinidine.

Le Disopyramide s'est néanmoins avéré efficace pour éviter le retour de l'arythmie complète puisque le rythme sinusal se maintient depuis 277 jours.

La tolérance a été excellente d'un bout à l'autre, aucun trouble digestif, aucune variation tensionnelle :

- . 11 - 7 avant traitement
- . 16 - 10 sous 10 gélules de Disopyramide

et aucun signe de toxicité sanguine.

Observation No. 14

Madame CAI ... Angèle, 64 ans.

La surveillance électrique ne montre qu'un léger allongement de l'espace QT qui passe de 36 à 40/100° de seconde.

Conclusion : Echec pour la réduction de l'arythmie complète,
 Succès pour le traitement d'entretien.

Observation No. 15

Monsieur HAR ... André, 66 ans, est un sujet venant consulter pour une tachycardie élevée mais bien tolérée, derrière laquelle l'électrocardiogramme révèle un flutter auriculaire.

Ce malade a présenté un flutter identique il y a 3 ans. Aucune atteinte valvulaire n'avait été décelée à l'époque. Il en est de même aujourd'hui mais l'électrocardiogramme révèle des signes de lésion sous-endocardique antéro-latérale signant une sclérose myocardique probablement responsable de ses troubles du rythme.

Nous décidons de l'hospitaliser et le mettons immédiatement aux anticoagulants.

Durant son séjour dans le Service une digitalisation intensive (250 gouttes en 10 jours) transforme le flutter en fibrillation auriculaire. Le malade est alors mis au Disopyramide d'abord à raison de 4 gélules par jour puis de 6, mais ce n'est qu'à la dose de 8 gélules par jour que le rythme sinusal se rétablit.

Les posologies sont alors progressivement baissées jusqu'à 3 gélules par jour, dose à laquelle le malade sort du Service.

Durant les mois suivants différents contrôles permettent de vérifier que le rythme reste toujours sinusal avec un traitement comportant :

Disopyramide : 3 gélules par jour
Digitaline : XXX gouttes par semaine.

A noter seulement, vers la fin du quatrième mois, un très court épisode d'arythmie complète qui a cédé en une heure sans qu'il soit nécessaire de changer le traitement.

Mais au 514ème jour, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire est réapparue. Nous hospitalisons le malade, suspendons le traitement par le Disopyramide et instaurons un traitement anticoagulant. Quelques jours plus tard, sous digitalisation préalable, le Disopyramide est repris à la dose de 1000mg par jour. Le rythme sinusal se rétablit en 24 heures.

Observation No. 15

Monsieur HAR ... André, 66 ans.

La posologie est alors ramenée en quelques jours à 600mg quotidiens, dose à laquelle le malade sort du Service (530ème jour du traitement).

Le Disopyramide a pu, à deux reprises maîtriser l'arythmie complète :

- La première fois à la dose de 800mg quotidiens au sortir d'un flutter auriculaire abondamment digitalisé (250 gouttes en 10 jours).
- La deuxième fois à la dose de 1000mg quotidiens sans digitalisation préalable.

Le posologie d'entretien (300mg par jour) quoique faible, semble avoir été suffisante pendant près de 17 mois. Sa modicité explique peut-être cependant la rechute au 514ème jour.

La tolérance a été excellente. Aucun trouble digestif, à signaler seulement de petits troubles visuels à la dose de 800mg par jour (impression de vue trouble), quant à la tension artérielle, elle n'a pas varié :

- . 15 - 8 avant traitement
- . 15 - 8 au 5ème jour du traitement
- . 15 - 9 au 15ème jour du traitement
- . 16 1/2 - 9 au 198ème jour du traitement
- . 15 - 9 au 529 ème jour du traitement.

En outre le médicament n'a pas eu d'action toxique sur la numération formule sanguine.

La surveillance électrique enfin n'a montré qu'un élargissement transitoire de QRS :

- . 7/100° de seconde avant traitement
- . 10/100° de seconde au maximum des doses
- . 8/100° de seconde à 300mg par jour

et à un raccourcissement de QT qui de 44/100° de seconde au sortir de sa digitalisation passe à 38/100° de seconde sous Disopyramide.

Conclusion : Bon résultat malgré la rechute survenue au 514ème jour.

Observation No. 16

Monsieur ODI ... Joseph, 51 ans a été hospitalisé une première fois il y a 4 ans à l'occasion d'un épisode d'asystolie avec gros coeur et dyspnée d'effort importante, lié à l'existence d'une arythmie complète apparue depuis quelques semaines.

Après digitalisation et traitement anti-coagulant, l'arythmie complète est réduite par l'Hydroquinidine qui restaure le rythme sinusal à la dose de 8 comprimés par jour. La posologie du médicament est rapidement baissée jusqu'à 4 comprimés par jour, dose à laquelle le malade sort du Service.

Les différents examens pratiqués lors de son hospitalisation n'ont pas permis de mettre en évidence la moindre lésion valvulaire, ni le moindre signe coronarien. Il s'agit donc certainement d'une cardio-angio-sclérose prématurée.

Quoi qu'il en soit, le rétablissement du rythme sinusal n'est accompagné d'une disparition de tous les signes fonctionnels et d'un retour du volume cardiaque à la normale.

Cinq mois plus tard le rythme est toujours sinusal, mais une diarrhée rebelle s'est installée qui nous incite à réduire encore la posologie. Le passage à 3 comprimés s'effectue sans dommage pour le coeur mais ne change rien aux troubles intestinaux.

Le traitement est alors poursuivi pendant plusieurs années durant lesquelles le patient reçoit régulièrement 3 comprimés d'Hydroquinidine chaque jour et XX gouttes de Digitaline par semaine.

Des contrôles électriques pratiqués tous les six mois montrent un coeur immuablement régulier et tout serait parfait s'il n'y avait cette diarrhée fort gênante qui donne souvent lieu à 6 ou 7 selles par jour.

A l'occasion d'un de ces contrôles nous décidons de tenter le remplacement de la Quinidine par le Disopyramide.

Le malade est alors hospitalisé. La substitution est faite progressivement, comprimé par comprimé et le passage de la Quinidine au Disopyramide s'effectue sans histoire en six jours, le rythme reste sinusal, l'électrocardiogramme n'est pas modifié, la diarrhée diminue rapidement pour

Observation No. 16

Monsieur ODI ... Joseph, 51 ans.

disparaître totalement en une dizaine de jours, et le malade quitte le Service en excellent état.

Evolution ultérieure :

- a/ Dans un premier temps, le résultat se maintient avec 300mg de Disopyramide par jour et 20 gouttes de Digitaline par semaine. Mais surviennent deux rechutes, l'une au 41ème jour que le Disopyramide maîtrise en 48 heures par élévation transitoire de la posologie à 400mg, l'autre au 167ème jour, que le Disopyramide n'arrive pas à faire céder malgré une posologie de 1200mg par jour, et l'apparition d'un flutter auriculaire nous fait abandonner le médicament au 174ème jour.
- b/ Dans un deuxième temps, l'Hydroquinidine est reprise : après une digitalisation de 80 gouttes en 3 jours, le flutter auriculaire fait place à l'arythmie complète et l'Hydroquinidine est alors prescrite à raison de 1200mg quotidiens. Le rythme sinusal est rétabli en 48 heures. La posologie est alors progressivement ramenée à 450mg pro die sans que l'arythmie réapparaisse. Mais au bout d'un mois de ce traitement, une diarrhée profuse est apparue qui nous incite à reprendre le Disopyramide.
- c/ Dans un troisième temps, le Disopyramide est donc repris, après substitution brutale, à la dose de 400mg pro die. Le passage s'effectue sans ennui, la diarrhée disparaît en une semaine, et au 22ème jour, un contrôle électrique nous permet de vérifier que le rythme est toujours sinusal et régulier.

Au 52ème jour, survient hélas une nouvelle rechute d'arythmie complète que l'élévation des doses à 600, puis 800mg par jour n'arrive pas à enrayer.

Nous décidons de laisser ce malade en arythmie.

Observation No. 16

Monsieur ODI ... Joseph, 51 ans.

Le remplacement de la Quinidine par le Disopyramide a été ici effectué à deux reprises :

- la première de façon progressive
- la seconde de façon brutale.

Dans les deux cas, cette substitution s'est effectuée sans ennui pour le rythme et chaque fois la disparition de la diarrhée quinidinique a été rapide et définitive.

L'arythmie complète n'a finalement pas pu être maîtrisée et le résultat primitivement obtenu par le Disopyramide n'a pas tenu plus de 6 mois ce qui est bien dommage eu égard à la parfaite tolérance du médicament pendant tout ce temps:

- aucun trouble digestif
- aucun trouble visuel
- tension artérielle oscillant autour de 13 - 7.

La surveillance électrique n'a montré aucune modification des tracés qui sont demeurés identiques à ce qu'ils étaient sous Quinidine.

Conclusion : Dans un premier temps excellent résultat du Disopyramide qui amène la disparition d'une diarrhée quinidinique fort ancienne tout en maintenant le rythme sinusal pendant six mois, mais finalement échec à la suite de plusieurs rechutes.

Observation No. 19

Monsieur DEC ... Germain, 58 ans est un malade présentant depuis quelques années, des épisodes de tachycardie assez gênants.

L'examen pratiqué peu après l'une de ces crises, il y a deux ans, n'avait montré ni de lésion valvulaire, ni signe d'asystolie, mais une discrète sclérose myocardique sans hypertension et sans manifestation coronarienne. La Natisédine avait bien redressé la situation.

Ce malade nous revient deux ans plus tard, avec une tachy-arythmie complète par fibrillation auriculaire. Nous le mettons immédiatement au Tromexane et l'hospitalisons quelques jours après.

- 1er essai de régularisation (sans digitalisation préalable) :

Le rythme étant à 110 au départ, nous prescrivons le Disopyramide à raison de 6 gélules le premier jour et 8 gélules les jours suivants. Au quatrième jour du traitement, le rythme s'est accéléré à 120 et reste irrégulier. Nous arrêtons le médicament.

- 2ème essai de régularisation (après digitalisation)

Le rythme cardiaque ayant été ramené à 100 avec 160 gouttes de Digitaline en 8 jours, le Disopyramide est prescrit à raison de 8 gélules chacun des deux premiers jours, 10 gélules chacun des deux jours suivants et 12 gélules par jour les 5ème et 6ème jours.

L'arythmie complète persiste et le cœur s'accélère à 110. Nous arrêtons le médicament une nouvelle fois et laissons le malade rentrer chez lui pour quelques jours.

- 3ème essai de régularisation

Au retour dans le Service, après absorption de 60 gouttes de Digitaline, le rythme cardiaque est redescendu à 70.

Le Disopyramide prescrit pendant 24 heures à la dose de 8 gélules par jour, n'ayant pas rétabli le rythme sinusal, nous passons à l'Hydroquinidine qui avec 6 comprimés par jour, fait céder l'arythmie complète en 48 heures. La posologie de l'Hydroquinidine ayant été ramenée à 4 comprimés par jour

Observation No. 19

Monsieur DEC ... Germain, 58 ans.

au 5ème jour, nous la remplaçons brutalement dans le 6ème jour, par 4 gélules de Disopyramide.

Pas d'incidence sur le rythme qui reste sinusal, et le malade sort du Service.

Les contrôles ultérieurs montrent que le rythme demeure parfaitement régulier avec un traitement d'entretien comprenant :

Disopyramide : 4 gélules par jour
Digitaline : XX gouttes par semaine.

Nous disposons maintenant d'un recul de 313 jours.

Le Disopyramide, qui s'est avéré ici incapable de réduire l'arythmie complète, réussit cependant bien à maintenir le rythme après régularisation par un autre médicament et ce, avec une posologie relativement basse : 4 gélules par jour.

La tolérance a été excellente même aux doses très élevées de 12 gélules quotidiennes. Son administration prolongée ne donne lieu à aucun ennui.

Durant le traitement, il n'a pas été observé aucun retentissement sur la tension artérielle :

- . 15 - 10 avant traitement
- . 14 - 8 sous 12 gélules quotidiennes
- . 17 - 9 au 33ème jour du traitement
- . 17 - 10 au 313ème jour du traitement

ni sur la formule sanguine.

La surveillance électrique a montré que la largeur du complexe rapide et de l'espace QT n'a jamais varié, même aux doses les plus fortes, alors que sous Quinidine à la dose de 900 mg, l'espace QT est passé de 36 à 52/100° de seconde.

Conclusion : Echec pour la réduction de l'arythmie complète.
Succès pour le maintien du rythme sinusal après réduction quinidinique.

Observation No. 22

Monsieur BLO ... Pierre, 36 ans est un malade indemne de toute cardiopathie valvulaire, présentant depuis plusieurs années des accès de tachycardie paroxystique qui l'ont amené à consulter à diverses reprises.

Ces crises n'ont jusqu'alors jamais duré plus de quelques minutes, mais la dernière qui le ramène en consultation se prolonge depuis sept jours sans arrêt et s'accompagne d'une gêne fonctionnelle considérable qui l'a conduit à absorber, vainement d'ailleurs, jusqu'à 14 comprimés de Natisédine en 12 heures.

L'examen montre une tachyarythmie complète à 150. Nous mettons immédiatement ce patient aux anti-coagulants, à la Digitaline et l'hospitalisons quelques jours après.

Durant son séjour dans le Service malgré 90 gouttes de Digitaline administrée en 12 jours, le rythme est encore à 95. Il faut adjoindre 125 gouttes de Digitaline en 6 jours pour ramener ce rythme à 85. La fibrillation auriculaire persiste bien sûr.

Le Disopyramide est alors prescrit à la dose de 8 gélules le premier jour, 12 gélules chacun des deux jours suivants et 14 gélules le 4ème jour.

La fibrillation auriculaire persiste et le rythme cardiaque remonte à 105.

Le Disopyramide est alors arrêté et nous recourons immédiatement à l'Hydroquinidine à la dose de 10 comprimés par jour. Le rythme sinusal est rétabli en 48 heures et la posologie de l'Hydroquinidine peut être baissée sans ennui jusqu'à 8 comprimés par jour dès le 3ème jour du traitement.

L'Hydroquinidine est alors remplacée par le Disopyramide à la dose de 6 gélules par jour les deux premiers jours, puis 5 gélules par jour les jours suivants. Le rythme sinusal se maintient et le malade sort du Service en excellent état.

Le Disopyramide, quoique incapable de restaurer le rythme sinusal, a pu être utilisé avec succès comme traitement d'entretien pour le maintien du rythme sinusal après réduction quinidinique de l'arythmie complète.

Observation No. 22

Monsieur BLO ... Pierre, 36 ans.

Le remplacement de la Quinidine par le Disopyramide s'est effectué sans aucun ennui bien que nous ayons donné moins de gélules de Disopyramide que de comprimés d'Hydroquinidine. Cette substitution s'est d'ailleurs accompagnée d'un ralentissement progressif du cœur dont le rythme est descendu de 80 à 65 en six jours.

La tolérance a été excellente d'un bout à l'autre du traitement, même à la dose de 14 gélules quotidiennes. A signaler seulement, lors des doses maximales, des petits troubles de la vue : le malade avait du mal à lire le journal, les caractères d'imprimerie lui paraissant flous.

La surveillance électrique n'a rien montré d'extraordinaire. Toutefois il faut noter que la durée de l'onde P qui était de 12/100° de seconde sous Quinidine est retombée à 8/100° de seconde sous Disopyramide. L'espace PR qui s'étalait à 22/100° de seconde sous Quinidine, est retombé à 18/100° de seconde sous Disopyramide et l'espace QT qui était à 44/100° de seconde sous Quinidine est retombé à 36/100° de seconde dès l'installation du traitement par le Disopyramide.

Conclusion : Echec du médicament pour la réduction de l'arythmie complète.

Succès pour le maintien du rythme sinusal après réduction quinidinique du trouble rythmique.

Observation No. 23

Monsieur HUC ... André, 64 ans, est un malade ayant présenté un angor coronarien authentique il y a quelques années et venant consulter pour des manifestations asystoliques apparues depuis une quinzaine de jours avec dyspnée d'effort et de décubitus avec toux incessante et productive.

L'examen nous révèle une stase pulmonaire manifeste, un cœur vraiment augmenté de volume à la radioscopie et, à l'électrocardiogramme, une hypertrophie ventriculaire gauche avec tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire.

Le malade est alors mis aux anti-coagulants puis hospitalisé quelques jours plus tard en vue de la réduction de l'arythmie complète.

Durant son séjour, des troubles du rythme divers et variés ont émaillé l'évolution de la maladie.

1er essai de réduction de l'arythmie complète (sans digitalisation préalable)

Le Disopyramide est prescrit à la dose de 6 gélules par jour, mais au bout de trois jours le rythme cardiaque qui était à 120 est passé à 130 et l'arythmie complète persiste.

Nous arrêtons donc le traitement pour digitaliser le malade avant d'entreprendre une nouvelle réduction.

2ème essai de réduction de l'arythmie complète (après 90 gouttes de Digitaline)

Le Disopyramide est prescrit à la dose de 8 gélules par jour les trois premiers jours, puis 10 gélules par jour les jours suivants.

Au sixième jour du traitement le rythme sinusal est restauré mais le patient nous ayant déclaré présenter encore quelques très courtes crises de tachyarythmie, nous maintenons le Disopyramide aux mêmes doses pendant 12 jours au bout desquels nous sommes forcés d'arrêter devant l'apparition d'un flutter auriculaire avec rythme cardiaque à 140.

Observation No. 23

Monsieur HUC ... André, 64 ans.

Durant les jours suivants une digitalisation d'attaque (120 gouttes en 5 jours) fait céder le flutter qui est remplacé par une arythmie complète. La Digitaline étant alors prescrite à raison seulement de 10 gouttes par jour, le flutter réapparaît au bout de 48 heures. Nous décidons un arrêt total de la thérapeutique pour voir un peu ce qui va se passer. A notre grande surprise, le flutter auriculaire cède spontanément mais fait place à un bloc auriculo-ventriculaire complet intermittent. La prescription de Cortancyl, à raison de 20, puis 30mg par jour, restaure le rythme sinusal en 5 jours mais, quelques jours plus tard, alors que le malade recevait toujours du Cortancyl sans aucun autre médicament, l'arythmie complète réapparaît avec un rythme cardiaque à 110. Sans que nous ayons rien changé au traitement, le rythme sinusal se rétablit spontanément quelques jours plus tard. Nous décidons aussitôt de le remettre sous Disopyramide qui est prescrit à raison de 300mg par jour, en association avec le Cortancyl dont le malade reçoit encore 15mg par jour. Au bout de quelques jours, le rythme restant stable, nous laissons sortir le malade.

Evolution ultérieure :

Au 24ème jour du traitement, sous 300mg quotidiens de Disopyramide, associés au Cortancyl, dont la dose a été baissée à 2,5mg par jour depuis 8 jours, le rythme reste parfaitement régulier et sinusal.

Après arrêt du Cortancyl, un nouveau tracé enregistré le 38ème jour, montre que le résultat se maintient. Mais le patient ayant de temps en temps perçu de petites irrégularités dans le rythme, la posologie du Disopyramide est portée à 500mg.

Au 51ème jour par contre, bien qu'il existe encore des lambeaux de rythme sinusal, l'électrocardiogramme révèle un bloc auriculo-ventriculaire complet intermittent. Nous décidons de garder le Disopyramide à la même dose et de lui adjoindre à nouveau du Cortancyl que nous prescrivons à la dose de 15 puis 10mg pro die. Moyennant quoi, tout rentre dans l'ordre en quelques jours.

Observation No. 23

Monsieur HUC ... André, 64 ans.

A partir de cette date, plus un seul ennui, et au 331ème jour, le rythme est toujours normal bien que depuis 2 mois la posologie du Disopyramide ait été ramenée à 400mg et celle du Cortancyl à 5mg seulement par jour.

La réduction de l'arythmie complète ne s'est pas faite ici sans difficultés :

- Echec du Disopyramide à la dose de 600mg par jour lors d'une première tentative de réduction sans digitalisation préalable.
- Succès transitoire lors d'une deuxième tentative menée sous 1000mg quotidiens après administration de 90 gouttes de Digitaline en 6 jours.
- Puis éclosion de troubles rythmiques variés dont un flutter auriculaire et un bloc auriculo-ventriculaire que le Cortancyl prescrit isolément finit par enrayer en ramenant le rythme sinusal.

Le maintien du rythme normal n'est finalement obtenu que par l'administration simultanée de Cortancyl et de Disopyramide.

Cette observation présente à notre sens un intérêt considérable tenant au recul de 331 jours dont nous disposons maintenant, et au fait d'avoir pu sans le moindre ennui, poursuivre le Disopyramide durant tout ce temps malgré l'existence d'un bloc auriculo-ventriculaire nécessitant une corticothérapie permanente pour être contenu.

La tolérance a été bonne dans l'ensemble. La survenue d'un accès mélancolique lors de la période orageuse du début nous a fait craindre une action toxique du médicament.

Ces craintes étaient vaines puisque l'accès mélancolique a cédé malgré la poursuite du médicament.

La surveillance électrique n'a pas montré de variations notables et intéressantes des différents éléments de l'électrocardiogramme.

Conclusion : Excellent résultat dans la prévention des rechutes d'une arythmie complète réduite.

Observation No. 24

Monsieur GUI ... Gabriel, 67 ans, est un malade présentant depuis environ trois semaines une tachycardie qui ne le gêne pas mais l'inquiète un peu et l'amène finalement à consulter.

A l'examen pas de signe d'asystolie malgré un rythme cardiaque à 140, pas de signe d'insuffisance coronarienne, tension artérielle à 15 - 8, cœur de volume normal en radioscopie, mais, à l'électrocardiogramme, flutter auriculaire.

Ce malade est d'abord mis aux anti-coagulants puis, au bout de 8 jours de traitement anti-coagulant, à la Digitaline dont il reçoit 160 gouttes en 9 jours. Le flutter auriculaire disparaît alors et fait place à une arythmie complète par fibrillation auriculaire dont la réduction est entreprise dans le Service.

Durant son séjour, le Disopyramide prescrit à la dose de 8 gélules par jour, restaure le rythme sinusal en 24 heures. La posologie du médicament est alors rapidement descendue :

6 gélules le deuxième jour
4 gélules au troisième jour
3 gélules dès le quatrième jour.

Le rythme reste sinusal pendant tout ce temps et le malade sort du Service.

Evolution ultérieure :

Durant les deux mois suivants, le cœur reste régulier. Nous remontons cependant la posologie à 400mg par jour, le patient ayant présenté à deux ou trois reprises, des accès de palpitations n'ayant jamais duré plus de quelques semaines.

Au 87ème jour, survient un flutter auriculaire dont nous venons à bout en une semaine sans arrêter le Disopyramide auquel nous adjoignons seulement de la Digitaline à raison de 20 gouttes par jour.

Observation No. 24

Monsieur GUI ... Gabriel, 67 ans.

Le rythme sinusal ayant été restauré le traitement est poursuivi avec la même posologie de 400mg par jour en association avec XX gouttes de Cédilanide tous les jours, une semaine sur deux.

Au bout de 122 jours, le malade est hospitalisé à Paris pour une cirrhose d'apparition brutale dont l'étiologie n'a jamais pu être précisée. Le traitement cardiaque a été arrêté et nous ne savons pas ce qu'il en est advenu.

La régularisation a été obtenue très rapidement pour une posologie de 8 gélules par jour seulement.

La modicité des doses nécessaires pour maintenir le rythme sinusal mérite d'être soulignée.

Le flutter survenu au 87ème jour du traitement ne doit pas être mis, à notre avis, sur le compte du traitement puisque le malade en avait déjà présenté un avant tout traitement.

La tolérance a été excellente. Certes on peut se demander si cette cirrhose d'apparition brutale chez un sujet à coup sûr non éthylique, n'a pas été induite par le Disopyramide. Il est impossible de résoudre ce problème mais la surveillance hépatique pratiquée chez un certain nombre de malades soumis à ce traitement n'a rien montré qui puisse faire craindre une quelconque toxicité hépatique.

La surveillance électrique ne fait ressortir qu'un léger allongement de l'espace QT qui est passé de 32/100° de seconde à 36/100° de seconde. Cet allongement s'est maintenu quelques que soient les doses utilisées.

Conclusion : Bon résultat.

Observation No. 25

Madame MEN ... Odette, 50 ans, est une malade présentant un rétrécissement mitral jusque-là bien toléré mais chez laquelle sont apparus, depuis quelques semaines un essoufflement intense, une grande asthénie et une tachy-arythmie très rapide.

L'examen révèle une arythmie complète par fibrillation auriculaire avec rythme cardiaque à 170. La malade est donc mise aussitôt aux anti-coagulants puis est hospitalisée quelques jours plus tard.

Durant son séjour elle reçoit 90 gouttes de Digitaline en 4 jours ce qui laisse persister la fibrillation auriculaire mais ramène le rythme cardiaque à 80. On essaie alors de régulariser le rythme.

1er essai de régularisation

Le Disopyramide est prescrit à raison de 8 gélules par jour le premier jour, 10 gélules par jour chacun des 3 jours suivants et 12 gélules par jour les quatre jours suivants.

Au huitième jour du traitement, apparition d'un flutter auriculaire qui nous oblige à arrêter le médicament.

2ème essai de régularisation

Après une nouvelle digitalisation de 40 gouttes en 2 jours qui transforme le flutter en arythmie complète, nous prescrivons de l'Hydroquinidine : 8 comprimés par jour les deux premiers jours, et 12 comprimés par jour les deux jours suivants.

Au quatrième jour de ce traitement, réapparition d'un flutter auriculaire qui nous oblige encore à arrêter le médicament.

3ème essai de régularisation

80 gouttes de Digitaline administrée en 3 jours ayant à nouveau transformé le flutter auriculaire en arythmie complète, nous reprenons la Quinidine à la dose de 16 comprimés par jour.

Observation No. 25

Madame MEN ... Odette, 50 ans.

Dès le deuxième jour, le tracé donne l'impression d'un nouveau flutter auriculaire. Nous décidons de réduire la posologie de l'Hydroquinidine à 12 puis à 10 comprimés par jour en donnant à nouveau de la Digitaline.

Mais, au quatrième jour du traitement, le flutter auriculaire ne fait plus de doute et nous arrêtons à nouveau l'Hydroquinidine.

40 gouttes de Digitaline supplémentaires, administrée en 48 heures font céder le flutter qui fait à nouveau place à la fibrillation auriculaire. Nous décidons de renoncer à restaurer le rythme sinusal.

Le Disopyramide s'est ici avéré incapable de restaurer le rythme sinusal malgré les posologies élevées utilisées (1200 mg) mais cet échec doit être tempéré car il s'agit d'une mitrale, et la Quinidine n'a pas eu plus de succès.

Il est à noter que le Disopyramide a provoqué l'apparition d'un flutter auriculaire. La Quinidine en a fait autant à deux reprises.

Comme souvent lorsque Quinidine et Disopyramide se sont avérés inefficaces l'espace QT n'a pratiquement pas varié.

La surveillance électrique n'a jamais fait apparaître de modification valable des différents éléments du complexe rapide.

La tolérance a été dans l'ensemble bonne. Il y a bien eu quelques vomissements mais ceux-ci nous paraissent relever essentiellement de la Digitaline qui a du, chez cette patiente, être prescrite très fréquemment à doses très élevées.

Conclusion : Echec du médicament.

Observation No. 26

Monsieur LEL ... Maxime, 45 ans, est un malade venant consulter pour une dyspnée d'effort importante apparue depuis un mois et le gênant considérablement dans son travail.

A l'examen nous notons des signes évidents d'asystolie globale avec une franche dilatation du cœur, une stase pulmonaire majeure, un foie gros et douloureux, un oedème jambier bilatéral et une tachy-arythmie complète à 160. A l'origine de ces troubles nous ne constatons ni lésion valvulaire, ni signes d'athérome coronarien ou périphérique, et pas d'hypertension.

Nous pensons donc qu'il s'agit d'une fibrillation auriculaire idiopathique d'apparition récente, et décidons d'hospitaliser ce patient en vue d'une restauration du rythme sinusal.

A son entrée dans le Service, le malade est mis aux anticoagulants (Sintrom) puis il reçoit 150 gouttes de Digitaline en 6 jours, ce qui ramène son rythme de 150 à 90.

Le Disopyramide est alors commencé à la dose de 8 gélules par jour puis 10, puis 12 et même 14 gélules quotidiennes sans que l'arythmie veuille céder.

Aussi recourrons-nous à l'Hydroquinidine qui échoue à 8 comprimés par jour, mais restaure finalement le rythme sinusal à la dose de 12 comprimés quotidiens.

Les doses sont alors progressivement baissées et le malade sort 8 jours plus tard avec un traitement d'entretien de 6 comprimés par jour.

Quatre mois plus tard, le rythme étant toujours sinusal, nous procédons sans ennui à une réduction de la posologie que nous ramenons à 5 comprimés par jour.

Le Disopyramide s'est avéré ici impuissant à restaurer le rythme sinusal. Seule la Quinidine a pu y parvenir.

Observation No. 26

Monsieur LEL ... Maxime, 45 ans.

La digitalisation préalable a dû être importante puisqu'il a fallu 150 gouttes en 6 jours pour ramener le rythme de 150 à 90.

Il a même fallu redonner de la Digitaline sous Disopyramide en raison d'une réaccélération du rythme.

La tolérance du médicament a été bonne, même à la dose de 14 gélules par jour, et nous aurions peut-être essayé une posologie supérieure si la tension artérielle n'était tombée de 11 - 6 à 9 - 5 lors du passage à 12 gélules par jour.

Conclusion : Echec du Disopyramide à la dose de 1.400mg par jour.
Succès de la Quinidine à la dose de 1.800mg par jour.

Observation No. 27

Monsieur HOU ... Marcel, 58 ans , vu en ville pour une dyspnée d'effort accompagnée de palpitations et d'asthénie apparues brutalement 15 jours auparavant.

L'examen révèle une hypertension à 23 - 12, connue de longue date mais pour laquelle aucune étiologie précise n'a été retrouvée malgré des bilans complets et répétés, pratiqués dans le Service du Professeur Milliez, et une tachyarythmie complète à 150 avec un cœur un peu trop gros, une petite stase pulmonaire et une discrète hépatomégalie.

Une hospitalisation est décidée pour réduire l'asystolie et tenter de restaurer le rythme sinusal.

A son entrée dans le Service nous mettons le malade au Sintrom puis commençons quatre jours plus tard la digitalisation. Cent gouttes de Digitaline administrées en 6 jours ramènent le rythme de 150 à 110 mais laissent persister la fibrillation auriculaire.

Premier essai de réduction. Nous mettons alors le malade au Disopyramide à raison de 600mg par jour, puis 1000mg quotidiens dès le 4ème jour n'arrivent pas à enrayer l'arythmie. Nous arrêtons alors le traitement et reprenons la Digitaline dont le malade reçoit 50 gouttes en 3 jours.

Deuxième essai de réduction. Nous essayons cettefois-ci l'Hydroquinidine qui rétablit le rythme sinusal en 36 heures avec une posologie de 2.100mg par jour. La réduction des doses entraîne malheureusement une rechute de l'arythmie complète au moment où nous passons à 1.500mg quotidiens.

Troisième essai de réduction. Il nous faut atteindre là une posologie de 2.400mg d'Hydroquinidine pour restaurer le rythme sinusal, mais la survenue d'extrasystoles ventriculaires en salves, et le retour à l'arythmie complète malgré cette dose élevée, nous font renoncer au rétablissement du rythme sinusal.

Le malade sort quelques jours plus tard avec seulement une digitalisation d'entretien qui lui permet maintenant de mener une vie voisine de la normale.

Observation No. 27

Monsieur HOU ... Marcel, 58 ans.

Le Disopyramide s'est ici avéré inopérant, mais la Quinidine même à très fortes doses n'a finalement pas eu plus de succès.

La tolérance au médicament a toutefois été bonne tant sur le plan clinique, pas de troubles digestifs, ni de troubles visuels, que sur le plan électrique où aucune altération n'a été notée.

Conclusion : Echec du médicament.

Observation No. 28

Madame VOI ... Jeanne, 65 ans, est porteuse d'une maladie mitrale jusque là bien compensée, et venant consulter pour une phlébite de la jambe gauche apparue depuis quelques semaines, et une hyposystolie avec dyspnée d'effort, gros foie douloureux et œdème jambier bilatéral.

Nous décidons de l'hospitaliser afin de traiter en même temps la phlébite et l'asystolie sous thérapeutique anticoagulante intensive destinée à éviter le risque embolique assurément très grand chez cette patiente.

A son entrée dans le Service, quelques jours plus tard, le tableau s'est aggravé du fait de l'apparition d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire qui n'existait pas 8 jours avant.

Nous commençons donc immédiatement le traitement anticoagulant par le Sintrom, en associant une thérapeutique diurétique, puis quelques jours plus tard une digitalisation de XXX gouttes en 3 jours.

Le rythme cardiaque étant redescendu à 75, l'état général s'étant amélioré, les œdèmes ayant notablement régressé, nous essayons de réduire l'arythmie complète par le Disopyramide.

Le Disopyramide à la dose de 800mg par jour restaure le rythme sinusal en 24 heures.

La posologie est alors baissée progressivement jusqu'à atteindre 300mg pro die au 9ème jour, et la malade sort le lendemain en restant à cette dose.

Le rythme sinusal persiste maintenant depuis 118 jours sans aucun incident, ni aucune rechute, avec seulement 300mg de Disopyramide par jour et XX gouttes de Digitaline par semaine. Il n'y a jamais eu de récurrence asystolique.

La réduction de l'arythmie complète s'est avérée ici extrêmement facile, rapide et solide, malgré l'existence d'une valvulite mitrale, et la survenue récente d'une asystolie.

La tolérance a été excellente à tout moment et il n'y a pas eu le moindre trouble digestif ou visuel même à la dose de 800mg par jour.

Observation No. 28

Madame VOI ... Jeanne, 65 ans.

Sur le plan électrique, aucun fait marquant sauf un léger allongement de l'espace QT qui passe de 40 à 48/100° de seconde et l'apparition de cupules identiques à celles que provoque la Digitaline, en V5-V6.

Conclusion : Excellent résultat à tout point de vue tant dans la réduction de l'arythmie complète que dans le maintien du rythme sinusal qui persiste depuis 118 jours.

Observation No. 29

Monsieur LOU ... Germain, 58 ans, malade sans passé cardiaque connu, venant consulter pour une dyspnée d'effort assez intense avec toux opiniâtre apparue depuis quelques semaines.

A l'examen nous ne notons aucune atteinte valvulaire, ni petits signes de cardio-sclérose, mais surtout un cœur un peu augmenté de volume, et une tachycardie complète par fibrillation auriculaire à 140 avec bloc de branche droit incomplet. Ceci nous décide à hospitaliser le malade pour tenter de réduire l'arythmie complète.

A son entrée dans le Service le malade est d'abord mis aux anticoagulants (Tromexane) et au bout de quelques jours, à la Digitaline dont il reçoit 80 gouttes en 4 jours.

La tentative de réduction est alors aussitôt commencée.

Premier essai de réduction :

Le Disopyramide prescrit à la dose de 800, puis 1000 et même 1400mg par jour, ne parvient pas à restaurer le rythme sinusal.

La rapidité du cœur augmente au fur et à mesure que le traitement se prolonge et s'intensifie et durant les 7 jours de ce traitement il nous faut administrer 70 gouttes de Digitaline pour maintenir à grand peine le rythme au voisinage de 100.

Nous abandonnons le Disopyramide et essayons l'Hydroquinidine.

Deuxième essai de réduction :

L'Hydroquinidine prescrite à la dose de 1500mg par jour, restaure le rythme sinusal en 48 heures après un court passage en flutter auriculaire réduit grâce à XXX gouttes de Digitaline .

Au 3ème jour de ce traitement, nous décidons de prendre le relais par le Disopyramide que nous substituons brutalement à l'Hydroquinidine en passant de 1500mg d'Hydroquinidine à 600mg de Disopyramide.

Observation No. 29

Monsieur LOU ... Germain, 58 ans.

Trois jours plus tard, la posologie du Disopyramide est ramenée à 5 gélules par jour et le malade sort quelques jours plus tard en excellent état et avec un rythme parfaitement régulier.

Ce résultat persiste maintenant depuis 242 jours avec seulement 500mg de Disopyramide par jour et 20 gouttes de Digitaline par semaine. Aucun incident, aucune rechute, ni signe d'intolérance.

Le Disopyramide n'a pas réussi à faire céder l'arythmie complète, mais s'est avéré parfaitement capable de maintenir le rythme sinusal rétabli par la Quinidine.

L'accélération du rythme sous traitement déjà notée pour d'autres échecs du médicament, est ici particulièrement marquée et nous a obligés à utiliser de fortes doses de Digitaline.

Le relais de la Quinidine par le Disopyramide, quoi qu'effectué brutalement, s'est passé sans ennui malgré le choix d'une posologie relativement faible de Disopyramide et la proximité du retour au rythme sinusal.

La tolérance au Disopyramide a été excellente à tout moment et le malade n'a présenté aucun trouble visuel ou digestif même aux doses de 1400mg de Disopyramide par jour.

Conclusion : Echec du Disopyramide pour réduire l'arythmie complète malgré des doses de médicament atteignant 1400mg pro die. Succès pour maintenir le rythme sinusal après restauration de celui-ci par 1500mg d'Hydroquinidine (recul de 153 jours).

Observation No. 38

Monsieur BIR ... Raymond, 55 ans, malade sans passé cardiaque connu, venant consulter pour une dyspnée d'effort croissante apparue en même temps que des troubles rythmiques il y a environ trois mois.

A l'examen nous ne décelons aucun signe d'asystolie, aucun signe d'atteinte valvulaire ou coronarienne, nous notons un cœur un peu globuleux en scolie, une tension artérielle à 15 - 9, et à l'ectrocardiogramme une tachyarythmie complète à 120, et des troubles de repolarisation en regard du ventricule gauche.

C'est donc le tableau d'une arythmie complète par sclérose myocardique. Nous décidons d'hospitaliser le malade pour restaurer le rythme sinusal.

A son entrée dans le Service le patient est d'abord mis aux anticoagulants (Sintrom) puis quelques jours plus tard à la Digitaline dont il reçoit 40 gouttes en 3 jours ce qui ramène le rythme de 120 à 85.

Le Disopyramide prescrit à la dose de 800, puis 1200mg par jour entraîne en 8 jours un flutter auriculaire.

L'adjonction de Digitaline rétablit l'arythmie en 5 jours mais il faut pour cela donner un total de 90 gouttes de Digitaline, et réduire la posologie du Disopyramide à 1000mg par jour.

La poursuite du traitement pendant 48 heures durant lesquelles le patient reçoit chaque jour 1200mg de Disopyramide et 25 gouttes de Digitaline ne parvient pas à enrayer l'arythmie complète.

Nous décidons d'abandonner le Disopyramide et de recourir à la Quinidine.

1200mg d'Hydroquinidine prescrits aussitôt après l'arrêt du traitement précédent rétablissent le rythme sinusal en 24 heures.

La posologie est alors ramenée à 900mg les jours suivants et le malade sort du Service à cette dose.

Le Disopyramide malgré une posologie de 1200mg par jour n'a pu mettre fin à l'arythmie. Il a même provoqué l'apparition d'un flutter auriculaire.

Observation No. 38

Monsieur BIR ... Raymond, 55 ans.

Nous n'en avons pas moins continué le médicament aux mêmes doses pour voir si la prescription simultanée de Digitaline ne pourrait pas nous conduire directement au rythme sinusal. Il n'en a rien été et il semble bien que cette attitude thérapeutique ait abouti à prolonger le flutter. C'est pour cette raison que nous avons fini par ramener la posologie du Disopyramide à 1000mg au 3ème jour du flutter moyennant quoi l'arythmie complète est réapparue.

La Quinidine a été prescrite aussitôt après l'arrêt du Disopyramide. Faut-il voir là l'explication de son succès immédiat malgré une posologie relativement modeste (1200mg).

La tolérance au médicament a été bonne même aux doses élevées.

La surveillance électrique est ici très intéressante car elle montre que le Disopyramide n'a pratiquement pas modifié le tracé, alors que la Quinidine a provoqué de très grosses altérations, allongement considérable de l'espace QT qui passe à 60/100° au lieu de 34/100° de seconde avant le Disopyramide et 32/100 sous Disopyramide.

Conclusion : Echec du Disopyramide à la dose de 1200mg, succès de la Quinidine avec une posologie de 1200mg par jour.

Observation No. 46

Monsieur FAR ... André, 41 ans est un malade indemne de toute cardiopathie valvulaire ayant fait il y a 3 ans un long épisode d'arythmie complète avec manifestations d'asystolie.

Les tonicardiaques puis la Quinidine ont enrayé l'insuffisance cardiaque et rétabli le rythme sinusal, qui se maintient depuis cette date avec 4 comprimés d'Hydroquinidine tous les jours.

La survenue de plusieurs crises tachyarythmiques durant les dernières semaines, incite le patient à passer à 5 comprimés par jour, les crises persistent et une diarrhée s'installe, ce qui l'amène à nous consulter.

A l'examen nous ne notons aucun signe d'atteinte valvulaire, ni signe d'asystolie, la tension artérielle est à 15 - 8. L'électrocardiogramme enregistré en dehors d'une crise révèle un rythme sinusal, et une petite ischémie antéro-latérale connue depuis des années et jamais expliquée. Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

600mg par jour de Disopyramide entraînent la disparition des crises tachyarythmiques et de la diarrhée. Le résultat se maintient maintenant depuis 45 jours.

Le succès du médicament est ici indéniable et la disparition de la diarrhée quinidinique en accroît encore la valeur. La substitution brutale s'est effectuée sans le moindre ennui. La tolérance a été excellente. La surveillance électrique ne fait rien apparaître d'anormal, l'ischémie précédemment notée reste impassible.

Conclusion : Très bon résultat.

Observation No. 58

Madame FAU ... Yvette, 41 ans, est porteuse d'une maladie mitrale connue depuis l'âge de 20 ans, jusque là bien compensée et n'ayant donné lieu à aucun incident rythmique. Depuis cinq mois cependant le rythme est devenu irrégulier, et la dyspnée est devenue importante.

A l'examen nous notons des signes typiques de maladie mitrale, une légère stase pulmonaire, un foie un peu gros et douloureux. En radio, un cœur légèrement augmenté de volume avec grosse oreillette gauche; à l'électrocardiogramme, un bloc de branche droit incomplet et une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Nous décidons d'hospitaliser la malade pour tenter de réduire l'arythmie complète.

A son entrée dans le Service la malade est d'abord mise aux anticoagulants (Sintrom) puis au bout de quelques jours, à la Digitaline dont elle reçoit 60 gouttes en 3 jours en raison d'un aspect électrique pouvant faire craindre la survenue d'un flutter. La tentative de réduction est alors aussitôt commencée.

Au premier essai de réduction le Disopyramide prescrit à la dose de 800, 1000 et même 1200mg par jour ne parvient pas à restaurer le rythme sinusal.

Le rythme cardiaque s'accélère d'ailleurs de plus en plus au fur et à mesure que le traitement se prolonge et s'intensifie et, malgré l'adjonction de 30 gouttes de Digitaline au 3ème jour du traitement, le rythme cardiaque passe de 70 à 95.

Nous décidons d'abandonner le Disopyramide et de recourir à l'Hydroquinidine.

Au deuxième essai de réduction, l'Hydroquinidine prescrite à raison de 1500mg puis 2100mg quotidiens, ne parvient pas à faire céder l'arythmie complète.

Nous renonçons donc à rétablir le rythme sinusal et la malade que la Digitaline a tout de même améliorée, sort quelques jours plus tard avec un traitement anticoagulant et tonocardiaque d'entretien.

Il semble s'être agi ici d'un cas particulièrement rebelle puisque le Disopyramide et l'Hydroquinidine ont finalement échoué malgré les fortes doses utilisées.

Observation No. 58

Madame FAU ... Yvette, 41 ans.

L'attention est une fois de plus attirée par l'accélération du cœur dès l'instauration du traitement par le Disopyramide, et la nécessité d'administrer de fortes doses de Digitaline tant avant que pendant le traitement.

La tolérance a néanmoins été excellente même à la dose de 1200mg par jour.

La surveillance électrique ne montre rien d'autre que l'apparition de sous décalages de ST qui sont probablement d'ordre digitalique.

Aucune incidence sur le bloc de branche droit incomplet.

Conclusion : Echec du Disopyramide à la dose de 1200mg.

Observation No. 61

Madame JEA ... Marie, 59 ans, est une malade obèse, sans aucun passé cardiaque, venant consulter parce qu'elle est essoufflée depuis quelques mois et qu'un examen de médecine du travail a révélé un cœur irrégulier.

A l'examen nous ne constatons ni de signes de lésion valvulaire, ni de signes d'asystolie. Mais l'électrocardiogramme révèle une tachyarythmie complète à 110 avec légers troubles de la repolarisation en regard du ventricule gauche.

La patiente n'ayant jamais présenté la moindre crise d'angor, et l'examen permettant d'éliminer une hyperthyroïdie, nous pensons qu'il s'agit d'une fibrillation auriculaire idiopathique et hospitalisons cette malade afin de tenter la réduction de cette arythmie.

A son entrée dans le Service la patiente est d'abord mise aux anticoagulants (Tromexane) puis au bout de quelques jours, à la Digitaline dont elle reçoit 55 gouttes en 7 jours, ce qui ramène le rythme de 110 à 80.

Lors du premier essai de réduction le Disopyramide prescrit à la dose de 800 puis 1000 et même 1400mg par jour ne parvient pas à faire céder l'arythmie complète. Sous l'influence du traitement, au fur et à mesure que la posologie augmente, le rythme cardiaque s'accélère et nous sommes obligés d'administrer 40 gouttes de Digitaline en 3 jours pour ramener le rythme à 85.

Nous décidons d'abandonner le Disopyramide et de recourir à la Quinidine.

Lors du deuxième essai de réduction, l'Hydroquinidine prescrite d'abord à raison de 1500mg par jour, n'amène aucun résultat. Le passage à 1800mg quotidiens rétablit le rythme sinusal en 24 heures. La posologie est alors progressivement ramenée à 750mg par jour. Au 15ème jour, quelques heures avant sa sortie du Service, survient une rechute de une heure qui nous incite à la maintenir sous 900mg lorsqu'elle sera rentrée chez elle.

Le Disopyramide s'est avéré ici inopérant, et compte tenu des doses élevées que nous utilisons, l'échec est indéniable.

Observation No. 61

Madame JEA ... Marie, 59 ans.

Là encore, on note une accélération du rythme au fur et à mesure que le traitement se prolonge et s'intensifie.

La Quinidine a finalement restauré le rythme sinusal mais la rechute survenue au 15ème jour, donne à penser que la réussite n'est peut-être pas très solide.

La tolérance du médicament a été bonne. On note cependant un certain degré d'asthénie et d'anorexie à la dose de 1400mg par jour.

La surveillance électrique fait ressortir une ischémie sous épigardique antérieure étendue apparue pendant le traitement et persistant sous Hydroquinidine.

Conclusion : Echec du Disopyramide à la dose de 1400mg par jour, Succès de la Quinidine à la dose de 1800mg par jour.

Observation No. 63

Madame LEG ... Clotilde, 51 ans, est une malade porteuse d'un rétrécissement mitral post-rhumatismal, connu depuis l'âge de 20 ans, bien toléré jusqu'en 1962 ou quelques semaines après l'installation d'une arythmie complète survient une hémiparésie droite.

Un traitement anticoagulant régulièrement suivi depuis cette date a permis d'éviter de nouvelles embolies, mais l'état fonctionnel s'est progressivement altéré et la malade nous est adressée en état de grande asystolie.

A son entrée dans le Service, la malade fatiguée est en proie à une dyspnée permanente, avec à l'examen une stase pulmonaire majeure, un gros foie douloureux avec ascite, un œdème jambier bilatéral et un gros cœur en radio.

A l'électrocardiogramme nous notons des signes indirects d'hypertrophie ventriculaire droite, une tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire.

Une digitalisation intensive, un traitement diurétique puissant, des ponctions d'ascite à répétition, permettent d'enrayer l'asystolie.

L'état s'étant considérablement amélioré, nous essayons de rétablir le rythme sinusal.

Lors du premier essai de régularisation le Disopyramide prescrit à raison de 1000 puis 1200mg et même 1600mg par 24 heures n'arrive pas à enrayer l'arythmie complète. De plus, sous l'influence du traitement, le rythme cardiaque s'accélère considérablement et il ne faut pas moins de 190 gouttes de Digitaline en 8 jours pour maintenir péniblement le rythme au voisinage de 100.

Le Disopyramide est finalement abandonné.

Lors du deuxième essai de régularisation la Quinidine à la dose de 1500mg par jour n'a pas plus de succès.

Nous renonçons à rétablir le rythme sinusal et laissons sortir la malade avec une digitalisation d'entretien.

Observation No. 63

Madame LEG ... Clotilde, 51 ans.

La Quinidine n'a pas été plus efficace que le Disopyramide.

L'accélération du rythme cardiaque sous Disopyramide et la forte digitalisation nécessaire pour contenir la tachycardie, ont jusque là toujours été l'annonce d'un échec. Cette observation ne déroge pas à la règle.

Le terrain n'était sans doute pas idéal pour une régularisation en raison de la proximité d'une asystolie particulièrement sévère. La tolérance n'en a pas moins été excellente.

La surveillance électrique ne fait ressortir aucun signe notable.

Conclusion : Echec du médicament à la dose de 1600mg, échec identique de la Quinidine à la dose de 1500mg.

Observation No. 64

Monsieur GUI ... Henri, 53 ans, a présenté il y a 4 ans, un épisode d'arythmie complète prolongée et dramatique alors qu'il était en Algérie. Grâce à l'Hydroquinidine les choses étaient rentrées dans l'ordre et l'électrocardiogramme ne montrait que des signes d'ischémie antérieure étendue que rien n'expliquait. Nous avons pensé que l'épisode africain avait été la conséquence d'une myocardite dont l'ischémie constituait le stigmate.

Depuis quelques mois, l'Hydroquinidine pourtant régulièrement absorbée, n'évite pas la survenue de petits accès tachy-arythmiques d'une heure environ chaque fois. Et depuis quelques semaines, ces accès sont devenus quotidiens.

Nous décidons d'essayer le Disopyramide.

Le Disopyramide brutalement substitué à la Quinidine, est d'abord prescrit à raison de 600mg par jour. Au 8ème jour de ce traitement, le malade n'a présenté en tout et pour tout, qu'une petite crise de 2 minutes.

L'existence d'un ulcère gastrique récemment découvert nous incite à baisser les doses. La posologie est alors ramenée à 500mg à partir du 8ème jour, et 400mg à partir du 15ème jour.

Trois crises de deux heures environ sont alors observées du 15ème au 22ème jour. Le retour à 500mg supprime les crises pendant environ un mois, mais une récurrence survient qui entraîne une paralysie faciale de quelques heures.

Le malade refuse l'hospitalisation et ne donne plus de ses nouvelles.

Il est difficile de conclure formellement à un échec. Les doses utilisées n'ont pas été très fortes et il est probable que sans cet ulcus gastrique récent, nous aurions prescrit avec plus de générosité. Il n'en reste pas moins que le traitement s'est avéré finalement décevant.

La tolérance semble avoir été bonne malgré un ulcère gastrique.

Observation No. 64

Monsieur GUI ... Henri, 53 ans.

La surveillance électrique ne montre aucune action toxique du médicament sur le myocarde. Bien au contraire l'ischémie antérieure étendue immuablement retrouvée sur tous les électrocardiogrammes enregistrés, avant mise au Disopyramide, s'est presque complètement effacée sous traitement.

Conclusion : Succès à 600mg , mais le retour à des posologies inférieures entraîne des récives.

Observation No. 65

Monsieur LEG ... Gaston, 71 ans est un malade présentant une artério-sclérose importante connue depuis un an et présentant un gros souffle systolique endapexien évoquant une insuffisance mitrale, et une stase pulmonaire importante à l'auscultation et en radioscopie où l'on note en outre une grosse dilatation des branches de division de l'artère pulmonaire.

Les derniers mois ont été marqués par des petits épisodes d'essoufflement au lit, traduisant l'entrée dans l'insuffisance ventriculaire gauche malgré un traitement digitalique et diurétique régulièrement suivi depuis plus d'un an.

Tous ces troubles se sont aggravés récemment à la suite de l'installation d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire sur laquelle viennent se greffer de nombreuses extrasystoles ventriculaires et nodales.

Devant la gêne fonctionnelle et l'augmentation nette du volume cardiaque, nous décidons d'essayer de restaurer le rythme sinusal bien que ce malade soit âgé de 71 ans.

A son entrée dans le Service le malade est d'abord mis aux anticoagulants puis quelques jours plus tard à la Digitaline dont il reçoit 80 gouttes en 4 jours sans que le rythme cardiaque descende au dessous de 110.

Le Disopyramide est néanmoins prescrit à la dose de 800mg par 24 heures, mais dès le 1er jour, l'état du malade s'altère profondément :

- faciès gris
- sueurs profuses
- dyspnée importante avec cyanose nécessitant l'administration d'oxygène.

L'électrocardiogramme qui est alors enregistré nous révèle sur un fond de tachyarythmie à 135 avec un bloc de branche gauche qui n'existait pas avant, des bouffées de rythme à 150 où la courbe prend un aspect sinusoïdal pseudo-ventriculaire que nous mettons sur le compte d'une exacerbation du bloc de branche gauche et non sur celui d'une tachycardie ventriculaire car même pendant ces périodes, le rythme reste irrégulier.

Observation No. 65

Monsieur LEG ... Gaston, 71 ans.

Quoi qu'il en soit, nous préférons transférer ce malade dans le Service du Professeur Bouvrain afin qu'il soit mis sous surveillance électrique permanente et qu'il puisse éventuellement bénéficier d'un choc électrique si la situation se détériorait.

Dans le Service du Professeur Bouvrain, le malade est seulement mis sous surveillance, sous oxygène et reçoit du Cortancyl. La tachycardie ventriculaire devient de moins en moins fréquente, l'état général s'améliore et au bout de 4 jours, le bloc de branche a disparu et l'électrocardiogramme est identique à celui que nous avons avant traitement.

Nous pensons qu'il est sage de ne pas faire de nouvelles tentatives et nous laissons le malade sortir après quelques jours de Digitaline.

Nous sommes là en présence d'un cas typique d'intolérance au médicament : les ennuis se sont produits dès le début du traitement et tout est rentré dans l'ordre une fois le médicament arrêté.

Comme toujours en pareil cas, nous avons préféré ne pas prescrire d'autres médicaments afin d'éviter la sommation des effets toxiques. L'oxygène et la surveillance ont permis de redresser la situation qui pouvait paraître très alarmante à certains moments. Les signes d'intoxication se sont rapidement amendés et, finalement, tout s'est bien terminé.

On ne trouve pas de raison à cette intolérance, sauf peut-être l'âge. Il est en effet classique de respecter l'arythmie complète chez les sujets de plus de 70 ans. Dans le cas présent, nous avons été tentés de restaurer le rythme sinusal car ce malade avait un excellent aspect de l'état général. Il s'avère que nous avons tort.

Nous notons là encore que la Digitaline n'avait pas réussi à ralentir le cœur et cela vient confirmer l'impression que le Disopyramide n'a que peu de chance d'être efficace lorsqu'il est nécessaire de donner de fortes doses de Digitaline avant l'installation du traitement.

Conclusion : Echec du Disopyramide sur une arythmie complète chez un sujet de 71 ans. Intolérance majeure avec gros troubles de la conduction et du rythme. Evolution favorable dès l'arrêt du traitement.

Observation No. 67

Madame BRE ... Olga, 39 ans, présente un rétrécissement mitral commissurotomisé il y a 9 ans. L'intervention a effacé la quasi totalité des signes fonctionnels mais a provoqué l'installation d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire que l'Hydroquinidine n'a pu réduire, une première fois dans les jours suivant l'intervention, et une seconde fois 5 ans plus tard, malgré une posologie de 2100 mg par jour.

La patiente se plaignant d'être à nouveau essoufflée et l'examen ne montrant aucun signe d'aggravation de la sténose mitrale, nous pensons que l'arythmie constitue la cause essentielle de sa dyspnée.

Nous décidons de faire une nouvelle tentative de réduction et hospitalisons la malade.

A son entrée dans le Service la malade est d'abord mise aux anticoagulants (Tromexane) et quelques jours plus tard à la Digitaline dont elle reçoit 20 gouttes en 2 jours.

A la première tentative de réduction, le Disopyramide prescrit d'abord à la dose de 1000 mg ; puis à la dose de 1200, 1400 et même 1600 mg n'arrive pas à réduire l'arythmie complète. Le rythme cardiaque s'accentue d'ailleurs au fur et à mesure que le traitement s'intensifie et il nous faut prescrire 110 gouttes de Digitaline en 5 jours pour maintenir le rythme au voisinage de 80.

Nous décidons d'abandonner le Disopyramide et de recourir à l'Hydroquinidine.

Lors de la seconde tentative de réduction, l'Hydroquinidine prescrite à raison de 1800mg quotidiens, rétablit le rythme sinusal en 24 heures.

Les doses sont alors progressivement baissées jusqu'à 1200mg par jour et 8 jours après la réduction nous prenons brutalement le relais par le Disopyramide à raison de 800mg pro die.

Le rythme restant parfaitement régulier et sinusal, nous ramenons en quelques jours la posologie à 500mg quotidiens dose à laquelle la patiente quitte le Service.

Observation No. 67

Madame BRE ... Olga, 39 ans.

Malgré une posologie considérable, le Disopyramide n'a pu réduire l'arythmie complète. Et là encore , le médicament a provoqué une accélération nette du rythme cardiaque, nécessitant l'administration de Digitaline à doses massives.

L'Hydroquinidine a finalement réussi à restaurer le rythme sinusal, à dose moindre que lors des essais antérieurs. On peut se demander si son activité n'a pas été favorisée par le traitement préalable au Disopyramide.

Le relais de la Quinidine, par le Disopyramide, effectué brutalement, gélule pour comprimé, s'est passé sans le moindre ennui.

La tolérance a été bonne, mais aux doses de 1400 et surtout 1600mg, nous avons noté un certain degré d'asthénie et d'anorexie, et une grande sécheresse de la bouche.

La surveillance électrique n'a pas fait ressortir d'anomalies particulières sous traitement par le Disopyramide.

Conclusion : Echec du médicament pour la réduction de l'arythmie complète malgré une posologie de 1600mg par jour. Succès pour le maintien du rythme sinusal rétabli par la Quinidine.

CHAPITRE XI

ANALYSE DES OBSERVATIONS CONCERNANT LES
ARYTHMIES COMPLETES

Analyse des Observations Concernant les
Arythmies Complètes

Nombre de malades : 28

Recrutement :

Malades hospitalisés puis suivis en externe : 26
Malades en externe : 2

Répartition selon l'âge et le sexe :

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>	<u>Total</u>
Moins de 25 ans	0	0	0
De 25 à 40 ans	1	1	2
De 41 à 50 ans	3	2	5
De 51 à 60 ans	6	2	8
De 61 à 70 ans	8	4	12
Plus de 70 ans	1	0	1
Total	19	9	28

Terrain pathologique :

a/ du point de vue cardiaque :

Le tableau suivant donne la répartition de nos malades en fonction de leur cardiopathie :

Cardiopathie	Nombre de malades
Atteinte valvulaire	10
Cardio-angio-sclérose banale	10
Cardio-angio-sclérose + angor	2
Myocardite ancienne	1
Rien de décelable	5

Parmi ces malades :

- . 4 présentaient un flutter auriculaire à leur entrée dans le service (obs. No. 3 - 5 - 15 - 24).
- . 12 présentaient des signes d'asystolie (obs. No. 2 - 4 - 10 - 12 - 13 - 23 - 26 - 27 - 28 - 58 - 63 - 65).

b/ du point de vue général :

Sont relevés dans nos observations :

- . 3 obésités
- . 1 diabète
- . 1 artérite
- . 1 phlébite
- . 1 épilepsie
- . 1 ulcère gastrique.

Conduite de l'expérimentation :

L'action du médicament a été étudiée :

- a/ dans la réduction de l'arythmie complète déclarée
- b/ dans le traitement préventif de l'arythmie complète réduite antérieurement par le Disopyramide ou par la Quinidine.

Or, parmi nos 28 malades :

- quatre sont d'anciens arythmiques maintenus plus ou moins bien en rythme sinusal depuis des années par la Quinidine. Nous avons procédé chez eux au remplacement de la Quinidine par le Disopyramide.

- les 24 autres sont arrivés en arythmie complète. Tous ont fait l'objet d'un essai de réduction par le Disopyramide:
 - . en cas de succès, passage progressif aux doses d'entretien,
 - . en cas d'échec, recours à la Quinidine et dans certains des cas où la Quinidine s'est avérée efficace, relais de la Quinidine par le Disopyramide pour voir si le médicament parvient à maintenir le rythme sinusal, malgré son échec dans le traitement curatif.

De la sorte , le médicament a été essayé :

- à titre curatif : sur les 24 malades entrés en arythmie complète,
- à titre préventif : sur 15 de ces 24 malades, plus les 4 qui étaient sous Quinidine depuis des années, soit au total sur 19 malades.

I - LE DISOPYRAMIDE DANS LA REDUCTION DE L'ARYTHMIE COMPLETE

Choix des malades :

Ont été systématiquement écartés de cette expérimentation :

- Les vieillards dont l'arythmie complète est en général bien tolérée, chez lesquels le gain à espérer d'une réduction ne compense pas le risque couru
- les malades dont l'arythmie est très ancienne ou s'est accompagnée d'accidents emboliques dans le passé.

Traitement préparatoire :

a/ Les anticoagulants :

- . ont été prescrits dans tous les cas :
 - au moins 8 Jours avant la tentative de réduction
 - à doses suffisantes pour ramener le temps de Quick au voisinage de 30%

- . il s'est agi à chaque fois d'une anti-vitamine K.

b/ La digitaline :

- . a été prescrite 23 fois sur 24
- . au moins 3 jours après le début des anticoagulants
- . à dose suffisante pour ramener le rythme cardiaque entre 50 et 100

De la sorte, la digitalisation préalable a été en moyenne de :

- . 200 gouttes en 10 jours pour les malades entrés en flutter auriculaire,
- . 82 gouttes en 8 jours pour les autres.

Posologie :

Elle a varié de 100 à 1600mg par jour .

Dans presque tous les cas, la posologie de départ a été de 6 à 8 gélules quotidiennes, les doses étant ensuite augmentées progressivement à raison de 2 gélules toutes les 48 heures.

Résultats bruts :

Ils sont résumés dans le tableau suivant :

Succès	9	37,5 %
Echecs	15	62,5 %

Analyse des résultats :

Nous étudierons successivement le rôle essentiel :

- des posologies utilisées
- de l'âge des patients
- du terrain cardiaque
- des circonstances entourant l'essai de réduction.

1/ La posologie :

Dans les cas favorables, le succès a été obtenu avec une posologie de 700mg par jour. Ailleurs, des doses de 1200, 1400 et même 1600mg par jour n'ont pu rétablir le rythme sinusal.

On peut se demander si les succès n'auraient pas été plus nombreux en recourant à des doses plus fortes :

- . cela est possible dans 4 cas où nous avons délibérément renoncé à frapper plus fort, estimant que les doses atteintes étaient déjà très confortables,
- . ailleurs, l'arrêt nous a été imposé :
 - dans 1 cas : par la survenue de paroxysmes tachy-cardiques avec gros troubles de conduction (No. 65)
 - dans 3 cas, par apparition d'un flutter auriculaire (obs. No. 13 - 25 - 38)
 - dans 7 cas : par une élévation progressive mais finalement importante du rythme cardiaque qu'une digitalisation parfois massive avait bien du mal à contenir. Chez un de nos malades (obs. No. 63) il a fallu donner jusqu'à 190 gouttes de Digitaline en 8 jours à ce moment là.

Ce phénomène n'a jamais été retrouvé chez les malades dont le rythme sinusal a été rétabli par le Disopyramide.

2/ Rôle de l'âge :

Age moyen dans les succès : 63 ans

Age moyen dans les échecs : 54 ans.

Ceci tendrait à prouver que les chances de succès sont moins grandes chez le sujet jeune que chez le sujet âgé. Nous pensons qu'il n'en est rien et que l'explication est autre, comme cela va se voir un peu plus loin.

3/ Rôle de la cardiopathie :

Il est analysé dans le tableau suivant :

Cardiopathie	Succès	Echecs	Total
Atteinte valvulaire	3	7	10
Cardio-angio-sclérose avec ou sans angor	5	5	10
Rien de décelable	1	3	4

A l'examen de ce tableau, on voit que nous avons :

- chez les valvulaires 30% de succès
- dans la cardio-angio-sclérose avec ou
sans angor 50% de succès
- lorsque l'examen n'a rien montré 25% de succès

La cardio-angio-sclérose constitue donc la meilleure indication et c'est probablement pour cette raison que les chances de succès semblent plus grandes avant 60 ans qu'après 60 ans.

L'atteinte valvulaire constitue par contre une indication nettement moins bonne et il est remarquable de noter que les valvulaires constituent la moitié de nos échecs.

4/ Rôle des conditions entourant l'essai de réduction :

Divers paramètres ont retenu notre attention, et notamment :

- l'ancienneté de l'arythmie
- l'existence ou non d'un flutter auriculaire avant l'apparition de cette arythmie

- l'existence d'une asystolie
- l'intensité de la digitalisation préalable
- le degré de la tachycardie avant et après préparation du malade

Tous ces éléments sont analysés dans le tableau suivant :

		les succès	les échecs
Ancienneté moyenne de l'arythmie	Quand elle succède à un flutter auriculaire	4 jours	
	Sans flutter auriculaire préalable	24 jours	46 jours
Nombre de malades ayant présenté un flutter auriculaire préalable		4	0
Nombre de malades asystoliques	Dans les cas avec flutter	0	0
	Dans les cas sans flutter	4	4
Digitalisation moyenne préalable	Dans les cas avec flutter	200 gout.	
	Dans les cas sans flutter	54 gout.	92 gouttes
Rythme cardiaque moyen avant digitaline	Dans les cas avec flutter	145	
	Dans les cas sans flutter	119	119
Rythme cardiaque moyen avant Disopyramide	Dans les cas avec flutter	64	
	Dans les cas sans flutter	80	83

Au vu de ce tableau, deux facteurs semblent avoir une importance

- l'ancienneté de l'arythmie
- l'intensité de la digitalisation préalable.

a/ L'ancienneté de l'arythmie :

s'avère en effet nettement moindre du côté des succès que du côté des échecs. Et ce fait serait encore bien plus marqué si nous n'avions, pour éviter de trop fausser les chiffres, exclu de nos échecs deux malades dont l'arythmie remonte à plusieurs années (obs. No. 63 et 67). Il semble donc qu'une arythmie ait d'autant plus de chances d'être réguée par le Disopyramide qu'elle est plus récente. Cela expliquerait bien, en tout cas, le succès constant du médicament dans la réduction des arythmies succédant à un flutter, l'arythmie n'ayant dans ces cas jamais plus de quelques jours d'ancienneté.

b/ L'intensité de la digitalisation préalable :

n'est pas non plus sans importance. Mis à part en effet le cas des malades admis en flutter auriculaire, où il a toujours fallu prescrire de fortes doses on note que :

- dans les cas où le Disopyramide s'est avéré efficace, la digitalisation préalable a été de 54 gouttes en moyenne,
- dans les cas où le Disopyramide s'est avéré inefficace elle a été de 92 gouttes en moyenne,

Et cela donne à penser qu'une tachyarythmie complète difficile à ralentir par la digitaline, a peu de chances d'être réduite par le Disopyramide.

Deux de nos échecs illustrent bien ce fait :

- Dans l'un (obs. No. 19) il a fallu 160 gouttes de Digitaline en 6 jours pour ramener le rythme de 110 à 70
- dans l'autre (obs. No. 22) il a fallu 215 gouttes de Digitaline en 10 jours pour ramener le rythme de 150 à 85.

Destinée des échecs :

Pour l'un d'entre eux qui a présenté de violentes bouffées tachycardiques avec gros troubles de la conduction lors de l'instauration du traitement par le Disopyramide, nous nous sommes bien gardés de tenter quoi que ce soit d'autre (obs. No. 65).

Les 14 restant par contre ont fait l'objet d'une deuxième tentative de réduction en recourant à l'Hydroquinidine.

En voici les résultats :

Succès : dans 9 cas avec une posologie moyenne de 10 comprimés par jour (alors que 12 gélules de Disopyramide par jour avaient échoué)

Echec : dans 5 cas, malgré une posologie moyenne de 13 comprimés par jour, qui n'a pas été d'ailleurs sans inconvénients :

- . survenue d'un flutter auriculaire chez 2 de nos patients (obs. No. 14 et 25)
- . apparition d'extrasystoles ventriculaires polymorphes chez un troisième (obs. No. 27).

II - LE DISOPYRAMIDE DANS LA PREVENTION DES RECHUTES D'ARYTHMIE COMPLETE (19 cas)

Nous distinguerons :

- les cas où le rythme sinusal a été rétabli antérieurement par le Disopyramide,
- les cas où le rythme sinusal a été rétabli par un autre procédé.

A - Cas où le rythme sinusal a été rétabli antérieurement par le Disopyramide.

Nombre de cas : 9

Modalités de passage aux doses d'entretien :

Les doses dégressives ont été commencées en moyenne deux jours et demi après réduction de l'arythmie complète.

La dose d'entretien a été atteinte en moyenne 8 jours plus tard.

La posologie d'entretien a été en moyenne de 350mg par jour (au lieu de 700mg pour la réduction).

Durée d'observation :

Elle va de 33 jours à 531 jours avec une moyenne de 239 jours.

Traitements associés :

Dans 5 cas : Digitaline : de 20 à 30 gouttes par semaine

Dans 1 cas : Cédilanide : 20 gouttes une semaine sur deux

Dans 1 cas : Cortancyl

Dans 2 cas : rien.

Résultats bruts :

Succès complets : 4

Succès nuancés : 4

Echec : 1

Analyse des résultats :

a/ Les succès complets ne soulèvent guère de problèmes :

- la posologie moyenne est chez eux de 320mg par jour.
- la dose d'entretien a été atteinte en moyenne 9 jours après régularisation du rythme.

- Ils n'ont pas présenté de rechutes pendant la durée de leur observation qui a été de :

- . 50 jours pour le premier (obs. No. 5)
- . 33 jours pour le second (obs. No. 10)
- . 430 jours pour le troisième (obs. No. 12)
- . 118 jours pour le quatrième (obs. No. 28).

- tous , sauf le second, prennent de la Digitaline à raison de 20 à 30 gouttes par semaine.

b/ les succès nuancés concernent les malades ayant fait sous traitement permanent depuis leur réduction, un petit ennui rythmique passager ou en tout cas facilement curable.

C'est le cas de 4 patients traités :

- l'un depuis 496 jours avec 300mg quotidiens de Disopyramide et ayant fait au 427ème jour une rechute d'arythmie complète maîtrisée par passage de 48 heures à 1200mg et retour à 600mg les jours suivants (obs. No. 2).
- l'autre depuis 531 jours et ayant fait au 514ème jour sous 300mg quotidiens une rechute d'arythmie complète, maîtrisée en 24 heures par passage à 1000mg et retour à 600mg les jours suivants (obs. No. 15).
- le troisième depuis 122 jours et ayant fait au 87ème jour sous 400mg quotidiens un flutter auriculaire maîtrisé par 140 gouttes de Digitaline en 7 jours sans qu'il soit besoin d'arrêter le Disopyramide (obs. No. 24).
- le quatrième depuis 331 jours et ayant fait 4 jours après sa réduction sous 1000mg quotidiens, un flutter auriculaire que la Digitaline a transformé en bloc auriculo-ventriculaire finalement raccroché par Cortancyl (obs. No. 23).

- c/ quant à l'échec il concerne un patient dont l'arythmie complète déjà ancienne, n'a jamais été parfaitement contenue sous Quinidine et dont l'électrocardiogramme révèle un bloc auriculo-ventriculaire incomplet, persistant aussi bien sous Quinidine que sous Disopyramide.

B - CAS OU LE RYTHME SINUSAL A ETE RETABLI
ANTERIEUREMENT PAR LA QUINIDINE OU PAR UN
AUTRE PROCEDE

L'expérimentation porte ici sur 10 malades :

- quatre d'entre-eux sont d'anciens arythmiques plus ou moins bien maintenus en rythme sinusal depuis plusieurs années grâce à un traitement permanent par la Quinidine,
- cinq autres sont en rythme sinusal depuis quelques jours grâce à l'Hydroquinidine après échec du Disopyramide,
- le dernier est également en rythme sinusal depuis quelques jours après échecs successifs du Disopyramide qui avait été inopérant et de la Quinidine qui avait provoqué l'apparition d'un flutter auriculaire . Le rythme sinusal a été rétabli chez lui grâce à la Digitaline au décours du flutter (obs. No. 14).

Dans tous ces cas, le Disopyramide a été substitué à la Quinidine ou à la Digitaline dans le cas particulier que nous venons de citer.

Modalités de la substitution :

Le relais a été effectué :

- de façon brutale, en 24 heures, dans 8 cas
- de façon progressive et étalée sur 6 jours dans 2 cas, le remplacement de la Quinidine se faisant alors par tiers tous les 2 jours.

Ce relais a été entrepris :

- dans 4 cas : plus de 3 ans après la réduction de l'arythmie
- dans 1 cas : deux mois après elle
- dans 5 cas : moins de 8 jours après elle.

Posologie :

Le relais a toujours été assuré par un nombre de gélules de Disopyramide au moins égal au nombre de comprimés d'Hydroquinidine absorbés quotidiennement par le patient avant la substitution sauf dans deux cas où nous sommes passés directement à 6 gélules de Disopyramide alors que le patient prenait :

- 8 comprimés d'Hydroquinidine dans le 1er cas
- 10 comprimés d'Hydroquinidine dans le 2ème cas.

Durée d'observation :

Elle va de 7 jours à 438 jours, avec une durée moyenne de 153 jours.

Résultats bruts :

1/ En ce qui concerne la substitution :

- . succès complet : 9 soit 90%
- . succès nuancé : 1 soit 10%
- . échec : 0 soit 0%

2/ En ce qui concerne la prévention au long cours de l'arythmie :

- . pas de rechute : 5 soit 50%
- . rechutes : 5 soit 50%.

Analyse des résultats :

a/ En ce qui concerne la substitution :

- . qu'elle soit brutale ou progressive, elle a permis dans tous les cas de maintenir le rythme sinusal.

- . dans un cas (obs. No. 11), l'arythmie complète est réapparue pendant 72 heures, au bout desquelles tout est rentré dans l'ordre, sans que nous ayons eu besoin de modifier la posologie du Disopyramide. C'est cette observation que nous avons qualifiée de succès nuancé. La substitution avait été dans ce cas, brutale, mais nous ne pensons pas que cela soit à retenir à l'encontre de la méthode car le malade était coutumier du fait, même à des doses élevées d'Hydroquinidine.

b/ En ce qui concerne la prévention au long cours de l'arythmie :

Cinq de nos malades ont présenté des rechutes :

- . ces rechutes ont été :
 - multiple dans 3 cas et alors parfois alternées avec un flutter auriculaire,
 - unique dans les deux autres cas (obs. No. 13 et 22).
- . elles sont survenues à des périodes variables du traitement d'entretien et ont été observées du 15^{ème} jour au 370^{ème} jour, aussi bien avec une posologie élevée (800mg par jour) qu'avec une posologie plus faible (300mg par jour).
- . dans un cas, la rechute était imputable à une réduction intempestive de la posologie par la malade (obs. No. 13)
- . dans deux cas, ces rechutes ont entraîné l'abandon du médicament :
 - en raison de l'impossibilité de restaurer à nouveau le rythme sinusal pour l'un deux (obs. No. 16)
 - en raison d'une intolérance digestive pour l'autre (obs. No. 13).

C - SURVEILLANCE ET TOLERANCE DANS
L'ARYTHMIE COMPLETE

a/ Du point de vue clinique :

Des petits troubles visuels nous ont été signalés trois fois
(obs. No. 3 - 15 - 22)

- à la dose de 8 gélules par jour pour les 2 premiers
- à la dose de 14 gélules par jour pour le dernier.

Ces troubles, purement subjectifs, donnant une impression de flou à la lecture, et probablement liés à l'effet atropinique du médicament, ont disparu définitivement dès que la posologie a été diminuée.

Sur le plan digestif

- l'anorexie est notée deux fois pour des doses élevées :
1200mg par jour dans l'obs. No. 13
1600mg par jour dans l'obs. No. 67
- les gastralgies ne sont observées qu'une seule fois (obs. No. 13)
à la dose de 800mg pro die
- la sécheresse de la bouche est par contre fréquemment notée
dès que la posologie dépasse 500mg par jour.

Sur le plan général

Dans l'ensemble très bonne tolérance. A signaler seulement :

- une asthénie assez marquée chez 2 de nos patientes pour une posologie de 1600mg dans un cas (No. 67) et 300mg dans l'autre (No. 12)
- une chute tensionnelle de 12 à 9 chez un autre patient soumis à 1200mg quotidiens (obs. No. 26).

b/ Du point de vue biologique :

La numération formule, suivie de près chez dix de nos patients, ne révèle aucune modification inquiétante notamment pas de leucopénie, ni de granulopénie.

Un bilan hépatique pratiqué chez un malade en traitement depuis 430 jours ne montre aucune anomalie.

c/ Du point de vue électrique :

L'onde P et l'espace PR n'ont évidemment pas pu être étudiés étant donné l'absence d'onde P avant traitement.

Le complexe QRS est resté à peu près insensible aux médicaments et les élargissements que l'on observe parfois semblent extrêmement labiles.

L'espace QT :

- reste stationnaire dans la moitié des cas,
- s'allonge dans l'autre moitié.

Cette augmentation a été particulièrement importante dans trois cas :

- obs. No. 10 où il passe de 30 à 50/100° de seconde sous 8 gélules quotidiennes
- obs. No. 12 où il passe de 28 à 50/100° de seconde sous 6 gélules quotidiennes
- obs. No. 13 où il passe de 28 à 50/100° de seconde sous 12 gélules quotidiennes.

Ces résultats sont d'ailleurs confirmés par l'étude du diagramme de Hegglin et Holzmann où l'on assiste à un déplacement des valeurs vers la droite sous l'influence du traitement.

En d'autres termes, la toxicité du médicament vis-à-vis du myocarde paraît assez minime eu égard aux doses utilisées dans cette expérimentation.

Des incidents restent cependant possibles comme cela a été le cas :

- . dans l'observation No. 65 où sous 800mg de Disopyramide par 24 heures, sont apparues de violentes bouffées tachycardiques avec élargissement considérable des complexes en imposant pour une tachycardie ventriculaire,
- . dans l'observation No. 61 où sous 1400mg par jour est apparue une ischémie antérieure étendue,
- . et dans les six observations où sont apparus des flutter auriculaires pour des posologies allant de 7 à 12 gélules par jour.

CHAPITRE XII

TOLERANCE

La tolérance a été bonne dans l'ensemble, et même souvent supérieure à celle des autres produits antiarythmiques :

Un certain degré de sécheresse dans la bouche, ou de légers troubles de l'acuité visuelle ont pu être notés dans quelques cas. Il s'agit là de manifestations transitoires dues à l'effet atropinique du médicament, ne s'observant qu'à des doses supérieures à 700mg par jour et n'entravant nullement le traitement.

Sur le plan digestif, nous avons observé une légère inappétence chez quelques malades ou des pesanteurs gastriques, mais ces troubles sont demeurés rares, discrets et éphémères ; une fois seulement, nous avons noté gastralgies et vomissements. Dans l'ensemble, il faut donc souligner la bonne tolérance digestive, intestinale notamment. C'est ainsi que dans 3 cas, le relais de la quinidine par le Disopyramide nous a permis d'enrayer une diarrhée quinidinique fort ancienne.

Sur le plan cutané, nous n'avons observé aucune intolérance, sauf un cas de photo-sensibilisation indéniable.

Sur le plan myocardique, nous avons évidemment exercé une surveillance très rigoureuse :

- dans la plupart des cas aucun retentissement n'a été noté ;
- dans quelques cas, un allongement de QT a pu être noté mais sans aucun rapport avec les modifications observées habituellement dans le traitement quinidinique ;
- l'espace PR ne nous a pas paru beaucoup influencé par le médicament. Le Disopyramide a même pu être administré sans ennui chez 2 patients porteurs d'un trouble de conduction auriculo-ventriculaire, à savoir :
 - épisodes de flutter auriculaire à répétition que la digitaline transformait chaque fois en arythmie complète et que la quinidine remettait finalement en rythme sinusal au prix d'un bloc auriculo-ventriculaire incomplet.

- bloc auriculo-ventriculaire complet au sortir d'un flutter auriculaire induit par le Disopyramide et traité par de fortes doses de digitaline. La corticothérapie ayant fait disparaître le trouble, le Disopyramide a pu être repris avec maintien du patient sous 5 mg de prednisone par jour.

Nous pensons néanmoins qu'il faut rester très prudent dans ces cas, où l'attitude la plus sage réside sans doute dans l'abstention.

- L'existence préalable d'un bloc de branche droit ou gauche complet ou incomplet, ne semble pas contre-indiquer l'emploi du médicament, comme nous avons pu en juger chez 19 malades où aucun élargissement de QRS n'a été noté sous traitement.
- Enfin, l'apparition d'un flutter auriculaire dans le cas particulier des tentatives de réduction de l'arythmie complète ne constitue pas une véritable complication. Cette éventualité ne nous a paru ni plus fréquente, ni plus ennuyeuse qu'avec la quinidine. Nous avons chaque fois arrêté le médicament pour le reprendre, une fois le trouble maîtrisé par la digitaline.

En fait, il n'y a eu de toxicité vis-à-vis du myocarde que dans 2 cas très précis dans le cadre de la réduction de l'arythmie :

- Petite ischémie antéro-latérale, traduite uniquement par un léger sous-décalage de ST sans signe clinique d'angor, chez une femme de 59 ans qui avait reçu des doses croissantes jusqu'à 1400mg par jour pour réduire une tachyarythmie complète. La posologie inhabituellement élevée explique le retentissement myocardique.
- Effondrement tensionnel avec, à l'électrocardiogramme, élargissement considérable des complexes ventriculaires et nombreuses salves tachycardiques simulant une tachycardie ventriculaire chez un homme de 71 ans, présentant une arythmie complète sur un coeur déjà assez atteint avec signes d'angor, où l'opportunité d'une tentative de réduction du trouble rythmique était en réalité très discutable.

L'arrêt du traitement, l'administration d'oxygène et de prednisone permirent de rétablir la situation en quelques heures.

CHAPITRE XIII

SYNTHESE DES RESULTATS - CONCLUSION

SYNTHESE DES RESULTATS

1/	<u>Dans l'extrasystolie :</u>	(12 cas)
-	succès complets	50 %
-	succès nuancés	16,7 %
-	posologie efficace moyenne	600mg par jour
2/	<u>Dans la tachycardie paroxystique :</u>	(28 cas)
-	succès complets	71,4 %
-	succès partiels	17,8 %
-	posologie efficace moyenne	500mg par jour
3/	<u>Dans l'arythmie complète</u>	(28 cas)
	<u>Réduction</u>	
-	succès	37,5 %
-	posologie efficace moyenne	700mg par jour
	<u>Entretien</u>	
-	succès	50 %
-	posologie efficace moyenne	400mg par jour

Il nous était proposé d'étudier l'action thérapeutique d'un nouveau médicament antiarythmique sans parenté chimique avec les anti-arythmiques déjà existant : le Disopyramide.

Nous avons rapporté les observations de 67 malades souffrant de troubles du rythme de trois ordres :

- Extrasystolies : 12 malades
- Tachycardies paroxystiques : 28 malades
- Arythmies complètes : 28 malades

une observation est commune aux extrasystolies et aux arythmies complètes.

- Dans les extrasystolies, l'activité du traitement a donné globalement
 - 50 % de succès complets
 - 16,7 % de succès partiels

soit au total

66,70% de résultats bénéfiques

- Dans les tachycardies paroxystiques, l'activité du traitement envisagé de façon globale , a donné :

- 71,40% de succès complets
 - 17,80% de succès partiels

soit au total

89,20% de résultats bénéfiques

- Dans les arythmies complètes, l'activité du traitement a donné :

- 37,50% de succès dans la réduction
 - 50 % de succès dans l'entretien.

Ainsi la meilleure indication de ce médicament est la tachycardie paroxystique. Les effets secondaires ont été dans l'ensemble minimes et la tolérance digestive de ce médicament est bien meilleure que pour d'autres antiarythmiques. Dans l'ensemble il n'y a pas eu de modification tensionnelle ni de réactivation coronarienne chez des malades porteurs d'infarctus.

Au sujet des arythmies complètes, il est bien entendu que celles-ci ne peuvent être réduites qu'en milieu hospitalier spécialisé.

La posologie demande un minimum de précautions : à savoir augmenter progressivement les doses en commençant par 4 gélules par jour et en augmentant de 2 gélules par jour jusqu'à l'obtention du résultat, sans dépasser 1g par jour. Ceci doit s'effectuer sous contrôle électrocardiographique et en sachant qu'il faut s'abstenir en cas de trouble de conduction auriculo ventriculaires.

Le Disopyramide bien adapté aux malades ambulatoires, doit rendre de grands services dans le traitement médicamenteux des troubles du rythme cardiaque.

Vu le Président de Thèse

Pr. Edouard HOUSSET

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu le permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

